

Aus der Abteilung der Kiefer-Gesichtschirurgie des
Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Direktor Professor Dr.med.Dr.med.dent.W.STEINHILBER
und aus der Abteilung für Kiefer-Gesichts- u. Plastische
Chirurgie der Schlosspark-Klinik Berlin
Leiter: Professor Dr.Dr. med. J. GABKA
und der Landesärztlichen Dienststelle für Gesichtsspalatträger
Professor Dr.Dr.med. J. GABKA

Vergleichende Untersuchungen für die Erbllichkeit
bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei klinischen
Erhebungen und Familienuntersuchungen

DISSERTATION

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Wolf-Ulrich Klotz
aus Rostock

1978

Aus der Abteilung der Kiefer-Gesichtschirurgie des
Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Direktor Professor Dr.med.Dr.med.dent.W.STEINHILBER
und aus der Abteilung für Kiefer-Gesichts- u.Plastische
Chirurgie der Schlosspark-Klinik Berlin
Leiter: Professor Dr.Dr. med. J. GABKA
und der Landesärztlichen Dienststelle für Gesichtsspalatträger
Professor Dr.Dr.med. J. GABKA

Vergleichende Untersuchungen für die Erbllichkeit
bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei klinischen
Erhebungen und Familienuntersuchungen

DISSERTATION

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Wolf-Ulrich Klotz
aus Rostock

Referent: Professor Dr.Dr.med. J.GABKA

Korreferent: Professor Dr.med. HERRMANN

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 29. November 1978



INHALTSVERZEICHNIS

=====

1. Einleitung
2. Mißbildungen des Gesichtes
3. Morphologie der Spaltbildungen Gesichtes
 - 3.1. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
 - 3.1.1. Klassische Theorie
 - 3.1.2. Heutige Theorie
 - 3.2. Isolierte Gaumenspalte
4. Häufigkeit der Gesichtsspalten
 - 4.1. Stellung unter den gesamten Mißbildungen
 - 4.2. Häufigkeit bei verschiedenen Bevölkerungen
5. Welche verschiedenen Spalten gibt es?
 - 5.1. Einteilung nach FOGH-ANDERSEN
 - 5.2. Einteilung nach GABKA
 - 5.3. Syndrome und ihre Abgrenzung zur häufig auftretenden Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte und isolierter Gaumenspalte
 - 5.3.1. Ätiologisch - genetisch
 - 5.3.2. Morphologisch
6. Ätiologie der Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte
7. Eigene Untersuchung
 - 7.1. Klinische Erhebungen
 - 7.1.1. Methodik der Auswertung
 - 7.1.2. Ergebnisse der klinisch-anamnestischen Untersuchungen
 - 7.2. Genetische Familienuntersuchungen
 - 7.2.1. Methodik der Auswertung
 - 7.2.2. Ergebnisse der genetischen Familienuntersuchungen

8. Ergebnisse - Gegenüberstellungen
9. Diskussion
10. Zusammenfassung
11. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Die Gesichtsspalten zählen neben den Extremitätenmißbildungen - vor allem dem Klumpfuß - zu den häufigsten Mißbildungen. Schon seit MECKEL (1808) (48) auf die Erbllichkeit der sogenannten Hasenscharten und Wolfsrachen hingewiesen hat, häuft sich die Literatur zu diesem Thema.

Obwohl bis zum heutigen Tage der Erbgang der Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte bzw. der isolierten Spaltungen des harten und des weichen Gaumens nicht exakt bekannt ist, hat sich in den letzten Jahren die Theorie von der multifaktoriellen Vererbung (JÖRGENSEN / GABKA (1971) (40), SCHULZE (1964) (63)) durchgesetzt. Noch BIRKENFELD (1926) (4), SCHRÖDER (1935) (60) u.a. stellten die dominante und rezessive Vererbung bei diesem Krankheitsbild in den Vordergrund. Durch die Variabilität der morphologischen Erscheinungen der unterschiedlichen Spaltformen und ihrer Vererbung wissen wir jedoch, daß man bei dem Lippen-Kiefer-Gaumenkomplex kaum von einer dominanten bzw. rezessiven Vererbung sprechen kann. Das soll an zwei größeren Probandenreihen deutlich gemacht werden.

Simmdieser Arbeit ist die Gegenübersellung von einfachen klinischen Erhebungen zur Erbllichkeit der Gesichtsspalten mit einer exakten genetischen Familienuntersuchung. Schon 1969 hat JÖRGENSEN (39) - als Humangenetiker - darauf hingewiesen, daß die einfache Erfassung anamnestischer Daten bei der Untersuchung des Betroffenen bzw. die Befragung seiner Eltern nicht ausreichend seien. Nach unseren Ergebnissen können

wir ihm in dieser Hinsicht nur Recht geben, weichen doch die Erblichkeitsquoten bei den klinischen Erhebungen erheblich von den Familienuntersuchungen ab. Das hat natürlich auch einen triftigen Grund. Während einerseits aus der Fülle eines Patientenmaterials lediglich die Angabe der Erblichkeit registriert wird - sie kann verschiedenartig aufgeschlüsselt werden - wird andererseits bei einer Familienuntersuchung eine Auswahl getroffen, die eine Erblichkeit im Familienstammbaum erkennen läßt.

Schon in früheren Jahren wurden solche genauen Familienuntersuchungen durchgeführt, insbesondere von SANDERS (1933) (58) der zu einer erblichen Belastung von über 40% kam. In gleicher Weise hat SCHRÖDER (1935) (60) in den 30iger Jahren nachgewiesen, daß der Erblichkeitsfaktor bei den Gesichtsspaltbildungen in dieser Höhe liegen müsse. Demgegenüber haben fast alle anderen Autoren, besonders die klinisch tätigen Chirurgen, aufgrund ihres großen Patientenmaterials eine wesentlich geringere Erblichkeit angenommen. So sind die Arbeiten von VEAU (1938) (78), ROSENTHAL (1955) (55), HAYM (1950) (31), GABKA (1955) (19), (1960) (21) u.a. bekannt geworden. Alle diese Arbeiten ließen nur eine Erblichkeitsquote zwischen 14 und 17 % erkennen.

FOGH-ANDERSEN (1942) (15) war derjenige, der sich am intensivsten mit der Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beschäftigte. Mit dem klinischen Material seines Vaters und seinen eigenen Patienten hat er systematische Familienuntersuchungen betrieben, wobei er schließlich eine Erblichkeitsquote zwischen 25 und 30 % für wahrscheinlich hielt. Eine Zahl, die zu der

damaligen Zeit als zu hoch, kaum von jemandem ernst genommen wurde.

Erst in den letzten Jahren sind gehäuft Familienuntersuchungen durchgeführt worden, so daß die Untersuchungen von FOGH-ANDERSEN (1957) (16) größere Beachtung fanden. U.a. hatte auch GABKA (1973) (23) die Gelegenheit durch sein Berliner Patientenmaterial genaue Familienuntersuchungen durchzuführen und er kam zu dem Schluß, daß die Erbllichkeit aufgrund der Familienerhebungen, die im einzelnen durchgeführt wurden, auf 43,5% zu veranschlagen sei.

In Ergänzung der GABKAschen (1973) (23) Arbeit ist diese Dissertation angefertigt worden. Sie beruht einerseits auf der Erfassung von 943 Probanden, die in den letzten 10 Jahren in Berlin erfaßt wurden, andererseits auf Familienuntersuchungen im Rahmen der Landesärztlichen Dienststelle Berlin (Prof.Dr.Dr.med. GABKA), die spaltpositive Familien erfaßte, die insgesamt 321 Kinder bekamen. Mit Hilfe der letzteren Untersuchungen kann man eine relativ genaue Erbprognose bei Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten errechnen.

2. Mißbildungen des Gesichtes

Es gibt sehr viele Gesichtsmißbildungen. Hier sollen die häufigsten Gesichtsmißbildungen besprochen werden. Spalten in der Medianebene des Oberkiefers, die durch mangelhafte Verwachsungen zustandekommen, sind sehr selten. Häufiger treten dagegen die seitlichen Spalten des Gesichtes auf; sie werden einseitig und doppel-seitig angetroffen und beschränken sich günstigenfalls nur auf die Lippe oder auf Lippe und Kiefer.

Die Lippenspalte (Cheiloschisis) oder Hasenscharte (Labium leporinum) entsteht durch Nichtverwachsung des mittleren Nasenfortsatzes mit dem Oberkieferfortsatz im Bereiche der Weichteile. Sie wird am häufigsten auf der linken Seite angetroffen und kommt in verschiedenen Graden vor. Angefangen von kleinen Furchen im Lippenrot bis zu Spalten, welche die ganze Lippe bis zum Naseneingang durchsetzen, sehen wir sie auftreten.

Die Kieferspalte (Gnathoschisis) wird durch Nichtvereinigung des vom Nasenfortsatz kommenden Zwischenkiefers mit dem Oberkieferfortsatz hervorgerufen. Häufig verläuft sie an der Grenze zwischen dem eigentlichen Oberkieferbein und dem Zwischenkiefer, doch hat CASSARDELLI (1952) (7) nachgewiesen, daß die Kieferspalte sehr häufig zwischen dem ersten und zweiten Schneidezahn auftritt, ja daß manchmal 2 seitliche Schneidezähne vorhanden sind, so ist im wesentlichen der Alveolarfortsatz davon betroffen. Sie geht auch nicht allzu selten durch den Zwischenkiefer selbst - entlang der Sutura incisiva - und kann dann sowohl zwischen mittlerem und seitlichem Inzisivus als auch durch letzteren Zahn selbst verlaufen, so daß auf

jeder Seite der Hemmungsmißbildung ein lateraler Schneidezahn entsteht.

In isolierter Form tritt die Kieferspalte sehr selten auf, meistens kommt sie mit der Lippenspalte kombiniert als Lippen-Kieferspalte (Cheilo-Gnathoschisis) vor. Wenn diese Hemmungsmißbildung auf beiden Seiten gleichzeitig vorhanden ist, so wird der Zwischenkiefer mit dem Prolabium aus dem Verband des übrigen Oberkiefers herausgelöst, so daß das Gewebe wie ein "Bürzel" aus der Mundhöhle vorspringt. Dieser Bürzel kann mit zusätzlichen Spaltbildungen im Bereiche des Gaumens vorkommen und erschwert dann das Los des Kindes beträchtlich.

Bei der isolierten Gaumenspalte (Palatoschisis) tritt die Vereinigung der beiden Gaumenfortsätze der Oberkieferfortsätze untereinander nicht ein, oder ihre Verwachsung mit dem Nasenfortsatz im Bereiche des späteren Vomer bleibt aus. Diese Gründe machen es verständlich, daß die Gaumenspalte in verschiedenen Variationen auftritt, wobei die Schisis sich immer von dorsal entwickelt und ähnlich wie beim Trennen eines Reißverschlußes von ihrer größten Ausdehnung bis zum Foramen incisivum reicht. Dadurch ist eine Verbindung zwischen Mund- zur Nasenhöhle vorhanden. Indessen sind sehr selten noch Abarten dieser Hemmungsmißbildungen in anderer Richtung möglich. Gelegentlich sehen wir als geringsten Grad der Mißbildung nur eine gespaltene Uvula (Uvula bifida), deren Auftreten als Mikroform manchmal kaum auffällt.

Häufig ist mit der Gaumenspalte die Lippen-Kiefer-spalte kombiniert. Dann liegt eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Cheilo-Gnatho-Palatoschisis) vor, bei der neben den soeben beschriebenen Variationen der Gaumenspalte auch noch jene der Kieferspalt möglich sind, so daß sich manigfaltigste Bilder zeigen können.

Bleiben bei dieser Spaltbildung alle Verwachungsstellen bis auf die Mittellinie des Zwischenkiefers offen, so liegt der sogenannte Wolfsrachen vor. (Doppelseitige Lippen- Kiefer-Gaumenspalte).

Spaltbildungen in der Mittellinie von der Oberlippe und Zwischenkiefer sind äußerst selten, wie bereits GABKA (1962) (22) festgestellt hat; das gleiche gilt in besonderem Maße für den Unterkiefer (WASSMUND (1935) (80)). Solche Spaltbildungen lassen sich auch in der Medianebene bis zum Sternum verfolgen (SALZER (1902) (57)). Als rudimentäre Spalte im mittleren Bereiche der Zunge bzw. als Teilerscheinung der Lingua bifida ist auch die noch später zu besprechende Glossitis rhombica zu bezeichnen. Im übrigen sei vollständigshalber betont, daß aus entwicklungsge-schichtlichen Gründen am Unterkiefer nur Spaltbildungen in der Mittellinie möglich sind.

Im Bereich des gespaltenen Alveolarfortsatzes im Oberkiefer treten oft überzählige Zähne auf, die dann beiderseits der Spalte ihren Sitz haben. Häufiger ist jedoch - wie PFELFER (1968) (51) beobachtet hat, die Unterzahl bei Kieferspalt. Nicht leicht erklärbar sind aber jene seltenen Mißbildungen, bei denen nicht

nur im Gebiete des eigentlichen Alveolarfortsatzes, sondern auch beiderseits des Spaltraumes am harten Gaumen noch weitere, vollkommen normal ausgebildete Zähne auftreten. So konnte HEUSER (1971) (33) in einem Falle das zusätzliche Vorhandensein von vier wohl ausgebildeten mittleren Schneidezähnen im rückwärtigen Bereich einer derartigen Mißbildung beobachten.

TRAUNER (1973) (74) sagt in einem Werke der Kiefer- und Gesichtschirurgie zu den Störungen durch die Spaltbildungen folgendes:

1) Es ist klar, daß alle Lippenpalten Entstellungen verursachen und auch kleine Asymmetrien von wenigen Millimetern fallen in diesem Gebiet auf. Da der Verschluß der Spalte meist in einem ganz frühen Alter von wenigen Monaten durchgeführt wird, liegt es auf der Hand, daß nach ihm häufig gewisse Unregelmäßigkeiten zurückbleiben, die sich aber alle beheben lassen. Deswegen muß man im späteren Leben noch weitere Nachkorrekturen durchführen. Es ist besonders wichtig, daß diese rechtzeitig gemacht werden, so weit wie möglich vor Schulbeginn, wo die Kinder unter ihrer Entstellung zu leiden beginnen, und daß alles übrige bis zur Pubertät durchgeführt wird.

b) Unter den funktionellen Störungen durch die Spaltbildungen steht die Sprachstörung durch den mangelnden Verschluß des Nasen- Rachenraumes an erster Stelle. Es entsteht dadurch nicht nur eine näselnde Sprache, sondern sekundär entwickeln sich auch die verschiedensten Fehler in der Lautbildung. Wir können sagen, daß wir bei dem frühzeitigen Verschluß der Gaumenspalte in dem größten Teil der Fälle die anatomischen Bedingungen für eine normale Sprache schaffen können, was bei einer Spätoperation nicht in demselben Maße

möglich ist. Doch auch hier kann eine Korrekturoperation und Sprachbehandlung alle Fehler ausgleichen.

c) Die Zahnstellung ist bei durchgehenden Spalten gestört. Es kommt zur Lingualstellung der Zähne neben der Spalte, die besonders bei den doppelseitig durchgehenden Spalten zu einer Pseudoprognie führen kann. Sie muß durch eine Zahnregulierung verhütet - durch eine prothetische und chirurgische Korrektur ausgeglichen werden.

d) Die Störung bei der Nahrungsaufnahme neugeborener Säuglinge ist bei der reinen Lippenspalte gering. Meist können diese Kinder sogar an der Mutterbrust saugen, was bei einseitig durchgehenden Spalten nur in einem kleinen Teil der Fälle und bei besonderer Sorgfalt der Mutter möglich ist. Aus der Flasche mit dem Gummisauger zu trinken, lernen jedoch alle Kinder. Man darf sie nur nicht in Seitenlage, sondern man muß sie in Rückenlage füttern. Säuglinge mit doppelseitig durchgehenden Spalten müssen allerdings oft zunächst mit dem Löffel ernährt werden, was einen größeren Zeitaufwand und mehr Mühe erfordert. Das Nahrungsbedürfnis ist so groß, daß ein Lebewesen auch mit der schwersten Spaltenbildung genug Nahrung zu sich nimmt. Ernstliche Schwierigkeiten ergeben sich hauptsächlich bei Kindern, die die verabreichte Nahrung nicht bei sich behalten und zu Erbrechen neigen, sowie besonders beim sog. PIERRE-ROBIN-Syndrom. Die Art der Ernährung unterscheidet sich nicht von der anderer Kinder; soweit nur irgend möglich, sollen sie Muttermilch, die von der Brust der Mutter abgesaugt wird, erhalten. Das wird aber oft versäumt. Für die Lebensaussicht des Kindes macht es viel mehr aus, ob es mit Muttermilch oder künstlich ernährt ist, als etwa der Unterschied, ob man das Kind früher oder später operiert. Bleibt der Gaumenspalt ganz oder teilweise offen, so kommen

zunächst beim Essen Speisen in die Nasenhöhle. Die Patienten leiden darunter jedoch viel weniger als solche mit später erworbenen Gaumendefekten. Sie lernen, die Spalte mit der Zunge beim Essen abzuschließen.

3. Morphologie der Spaltbildungen des Gesichtes

3.1. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

3.1.1. Klassische Theorie

Die klassische Theorie zur Entstehung von Gesichtsspalten HIS (1901) (34), DURSÝ (1869) (11), PETLER (1913) (48), GRÜNBERG (1909) (29) geht davon aus, daß zur Bildung des Gesichtes sich verschiedene Fortsätze entwickeln, die sich aneinander lagern und sich im Laufe der Entwicklung verschließen. Tritt ein Schaden auf, der den Verschluß einer solch primär angelegten Spalte zwischen den verschiedenen Gesichtsfortsätzen verhindert, ist dies die Entstehung einer Mißbildung. Man unterschied verschiedene Nasen-, Ober- und Unterkieferwülste sowie Mundbucht und Nasenrinne. Man glaubte früher, daß der normale Verschluß dieser primär angelegten Spalte entsteht. Heute wissen wir, daß diese Fortsätze lediglich Gesichtswülste darstellen, die an ihrer Oberfläche infolge der Auflösung der Epithelmauer miteinander verschmelzen (TÖNDURY) (1955) (72)/(1961) (73)). Kommt es durch einen noch abzuhandelnden Schaden zu einer Bindegewebsschwäche und die Epithelmauern bleiben erhalten, entsteht eine foetale Gesichtsspalte VEAU (1935) (77), HOEPKE u. MAUREK (1938) (36) und STROER (1939) (70).

3.1.2. Heutige Theorie

SCHULZE (1964) (63) sagt, daß Lippen-Kiefer-Gaumenspalten Folgen einer Entwicklungsstörung der primitiven Nase sind, die auf vier verschiedene Arten während der 5. bis 6. Schwangerschaftswoche entstehen können.

1. Durch ungenügendes Wachstum des lateralen Nasenwulstes legen sich der laterale und der mediale Nasenwulst nicht aneinander, so daß die Bildung einer Epithelmauer unterbleibt. Diese als primäre Spaltbildung bezeichnete Deformierung ist in der Regel total, kann sich nach teilweiser Bildung einer Epithelmauer auch als subtotale Spalte manifestieren, sie besitzt jedoch niemals Weichteilbrücken.

2. Nach Entstehung einer regelrecht gebildeten Epithelmauer wird diese nicht rechtzeitig bzw. überhaupt nicht von Mesenchym durchwachsen und aufgelöst. Diese Lippen-Kieferspalt, bei denen Weichteilbrücken vorhanden sein können, die als partielle Durchlochungen der Epithelmauer anzusehen sind, werden als sekundäre Spalten bezeichnet, die auch durch Einrisse bei Zug- und Schnürewirkung zustandekommen können HOCHSTETTER (1936) (35) und FLEISCHMANN (1937) (14).

3. Durch Auftreten einer primären Spalte und deren intrauterine partielle oder totale Regeneration bzw. Reparation BERNDORFER (1967) (3). Dieser Entstehungsmechanismus von Lippen-Kieferspalt ist bei Menschen noch nicht erwiesen.

4. Lippen-Kieferspalt können auch durch embryonale Zysten in der Epithelmauer auftreten, sogenannte Hasenschartenzysten, deren Existenz beim Menschen auch noch nicht erwiesen sind.

Die 3. und 4. Entstehungstheorie ist beim Menschen aber noch nicht erwiesen.

Auch SCHWECKENDIEK (1972) (65) und PFEIFER (1966) (50) bestätigen die ersten beiden Theorien, wobei die primären Lippen-Kiefer-Gaumenspalten durch Ausbleiben der Verwachsung der Nasenwülste und die sekundären Lippen-Kiefer-Gaumenspalten durch Einreißen der noch nicht substituierten Epithelmauer zustandekommen soll. BURIAN (1963) (6) und BOHN(1963) (5) sehen außerdem noch einen Grund in vorhandenen Gefäßanomalien.

3.2. Isolierte Gaumenspalte

Die Verhältnisse bei den Spaltbildungen des Gaumens liegen anders. Der sekundäre Gaumen entwickelt sich von der 8. Woche des intrauterinen Lebens an aus den seitlichen Gaumenfortsätzen, die sich zur Mitte hin nähern und schließlich verwachsen. Der Verwachsungsprozeß des Gaumens beginnt hinter dem Foramen incisivum und schreitet von vorne nach hinten fort. Daher sind die echten medianen Gaumenspalten auf den Raum hinter dem Foramen incisivum begrenzt. Dieser Vorgang soll normalerweise bei dem Embryo mit einer Scheitelsteißlänge von 40 mm abgeschlossen sein. Eine Gaumenspalte ist also eine Hemmungsmißbildung, während für die Spaltbildungen im Bereich der Lippen dieser Ausdruck nicht zutrifft SCHWECKENDIEK (1972) (65).

4. Häufigkeit der Gesichtsspalten

4.1. Stellung unter den gesamten Mißbildungen

Die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten gehören zu den häufigsten und bedeutungsvollsten angeborenen Mißbildungen. Sie stehen der Häufigkeit nach dem angeborenen Klumpfuß, wie die Tabelle 1, die nach einer Erhebung in den USA erstellt wurde, zeigt.

Tabelle 1

Erhebung über die Mißbildungshäufigkeit im Staate Pennsylvanien, USA (IVY (1957/1968) (38)).

1,2 Millionen Neugeborene, darunter 9.800 mißbildete Kinder (0,81%).

Aufgliederung nach prozentualen Häufigkeit

Klumpfuß	18,5 %
LKG-Spalten	16,2 %
Spina bifida	7,3 %
Polyaktylie der Hand	7,2 %
Hypospadie	5,9 %
angeborene Herzfehler	3,9 %
sonstige Mißbildungen	41,0 %

Anderweitige häufige Mißbildungen bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sind an den Fingern und Zehen (Syn-, Poly- und Brachydaktylie), angeborene Brüche, anderweitige Spaltbildungen am Auge (Iris- und Aderhautkolobome als Überrest der embryonalen Augenbecherspalte) und an der Wirbelsäule (Spina bifida), Hämangiome, Pigmentnaevi und Ohrmuschelmißbildungen.

STOBWASSER (1884) (68), BIRKENFELD (1926) (4),
UEBERMUTH (1938) (76) und C.H.SCHRÖDER (1939) (61).

4.2. Häufigkeit bei verschiedenen Bevölkerungen

Die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten treten bemerkenswerterweise bei Bevölkerungen, die unter primitiven Lebensbedingungen leben erheblich seltener auf MURRAY (1904) (45). In den Staaten, deren Bevölkerung ihre Ursprungsländer in Afrika oder Europa haben, treten die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei den farbigen Amerikanern um ca. 50% weniger auf. HAYM (1950) (31) weiße Bevölkerung 1% / DAVIS (1924) (8) farbige Bevölkerung 0,6% und STREAN und PEER (1956) (69).

Besonderer Aufmerksamkeit bedarf es auch der Inzuchtgebiete, in denen schon früher vermehrt Spaltbildungen beobachtet wurden.

Bei der indianischen Bevölkerung in Nordamerika, bei der keine Kassenvermischung wie bei der farbigen bzw. weißen Bevölkerung dieses Erdteils eintrat, findet sich ein noch höherer Anfall von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten als bei der weißen Bevölkerung. Bestätigung findet diese Rassentheorie durch in den letzten Jahren mehrfach erschienen Veröffentlichungen ALTEMUS (1966) (1), MILLARD und McNEILL (1965) (43), TRETSVEN (1965) (75) und ROBERTSON (1964) (53).

Ganz besonders interessant erscheint die Untersuchung der Bevölkerung Islands, weil dieses Gebiet jahrhundertlang von größeren Bevölkerungsbewegungen verschont war, wie sie in Europa und Nordamerika in größerem Maße stattgefunden haben SCHWECKENDIEK (1972) (65). Das Land kann also fast als ein Laboratorium für experimentelle

genetische Versuche angesehen werden MOLLER (1965) (44). In dieser abgeschlossenen Bevölkerung findet sich die bisher höchste Spaltbildungsquote bei einer weißen Rasse von 1,94 %.

5. Welche verschiedenen Spalten gibt es?

5.1. Einteilung nach FOGH-ANDERSEN

Bei den typischen Spaltbildungen unterscheiden wir nach FOGH-ANDERSEN (1942) (15) zwei Gruppen. Zur ersten gehören Mißbildungen, die entweder nur die Lippe, die Lippe und Kiefer, Lippe und Gaumen oder Lippe, Kiefer und Gaumen betreffen. Die zweite Gruppe ist die der isolierten Gaumenspalten. Wie jedoch inzwischen festgestellt wurde, gibt es auch Familien, in denen Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten mit isolierten Gaumenspalten wechseln (Mischfälle).

Bei den atypischen Spaltbildungen unterscheiden wir nach GABKA (1973) (23) zwei Gruppen, nämlich selten vorkommende Gesichtsspalten und mit Syndromen kombinierte Formen.

5.2. Einteilung nach GABKA

Es soll nun die von GABKA (1973) erarbeitete Aufteilung übernommen werden:

Tabelle 2

A. Häufig vorkommende Gesichtsspalten

1. Mikroformen

- a) Die sogenannte intrauterin verheilte Spalte
- b) Die Lippenrotkerbe
- c) Kiefferrandkerben
- d) Verziehungen der Apertura piriformis
- e) Nasenflügeleinziehungen
- f) Uvula bifida
- g) Okkulte Gaumenspalte
- h) Submuköse Gaumenspalte

2. Einseitige Spalten

- a) Lippenspalten
 - aa) Subtotale Lippenspalten
 - bb) Totale Lippenspalten
 - cc) Lippen-Kieferspalten
 - dd) Lippen-Kieferspalten mit Weichteilbrücken
 - ee) Einseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

3. Doppelseitige Spalten

- a) Doppelseitige subtotale Lippenspalten
- b) Doppelseitige totale Lippenspalten
- c) Doppelseitige asymmetrische Lippenspalten
- d) Doppelseitige Lippen-Kieferspalten
- e) Doppelseitige asymmetrische Lippen-Kieferspalten
- f) Doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
 - aa) Doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit normal liegender Prämaxilla
 - bb) Doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit extrem prominenter Prämaxilla
 - cc) Asymmetrische doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

4. Isolierte Gaumenspalten

- a) Mediane Gaumenspalte
- b) Velumspalte
- c) Mikroformen

B. Selten vorkommende Gesichtsspalten

C. Mit Syndromen kombinierte Formen

5.3. Syndrome und ihre Abgrenzung zur häufig auftretenden Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und isolierter Gaumenspalte.

5.3.1. Ätiologisch-genetisch

Bei wissenschaftlichen Untersuchungen und Befunderhebungen über Spaltbildungen dürfen solche Gaumenspalten, die in Verbindung mit einem Syndrom auftreten, keine Berücksichtigung finden. Anhand des PIERRE-ROBIN-Syndroms soll diese Behauptung dargestellt werden.

Das nach dem französischen Arzt PIERRE ROBIN bezeichnete Syndrom stellt einen Symptomenkomplex dar, der gekennzeichnet ist mit einer Mikrogenie/Retrognathie, Glossoktose und in etwa 2/3 bis 3/4 der Fälle durch eine Gaumenspaltbildung.

In einer zusammengefaßten Großfamilie (Fall 1 und 2) konnte heterozygote Genwirkung, also dominante Vererbung nachgewiesen werden.

Weitere familiäre Fälle wurden unter den 14 Fällen nicht gefunden. Auch unter den bisher in der Literatur beschriebenen Fällen ist nur ganz vereinzelt familiäres Auftreten beobachtet worden. Es läßt sich daraus der Schluß ziehen, daß es sich bei dem familiären Fall dieser Untersuchungsreihe um einen eigenständigen monogenen Typ handelt. Wie beim häufigen Typ der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, so kann man auch bei der Mehrzahl der Fälle beim PIERRE-ROBIN-Syndrom davon ausgehen, daß vermutlich multifaktorielle Einflüsse, also das Zusammenwirken von genetischen Faktoren (Polygenie) und exogene,

intrauterine Umwelteinflüsse bei der Mißbildungs-
entstehung wirksam sind.

In zwei Fällen wurden zytogenetische Untersuchungen durchgeführt. Dabei zeigte sich im Fall Nr.10 ein normaler Chromosomenbefund vom Karyotyp 46 /XY ohne Hinweis auf Strukturanomalien. Im Fall Nr. 11 wurde eine Trisomie der C- und E-Gruppe gefunden. Neben dem PIERRE-ROBIN-Syndrom, welches extrem stark ausgebildet ist, besteht eine Hypoplasie der äußeren Ohren und eine Dymelie beider oberer Extremitäten. In einigen Fällen traten Störungen der Frühschwangerschaft auf.

Diese Ergebnisse von JÖRGENSEN und FREUND (1974) (44) bestätigen die Vermutung, daß es sich beim PIERRE-ROBIN-Syndrom um eine ätiologisch-genetisch uneinheitlichen Symptomkomplex handelt.

5.3.2 Morphologisch

Untersuchungen mit Fernröntgenseitenaufnahmen bei schweren Syndromfällen mit Gaumenspalten zeigen ein anderes morphologisches Aussehen als die isolierten Gaumenspalten.

STELLMACH und SCHETTLER (1967) (67) sagen zur Ätiologie der Gaumenspalte in Verbindung mit dem PIERRE-ROBIN-Syndrom folgendes:

1. Morphologisch ist das Aussehen der Gaumenspalte beim ROBIN-Syndrom verschieden von dem einer gewöhnlichen medianen Gaumenspalte. Bei ROBIN-Syndromfällen ist die Spalte im Bereich des harten Gaumens oft hufeisenförmig mit überwiegend kurzen Gaumenfortsätzen, was bei isolierten Gaumenspalten selten der Fall ist. Möglicherweise hat die Zunge diesen Spaltbereich lange ausgefüllt.

2. Im Gegensatz zum Auftreten der isolierten Spalte des Gaumens wurde weder in unseren noch in den aus der Literatur ersichtlichen Fällen des Zusammentreffens mit einer Totalspalte von Lippe, Kiefer und Gaumen beobachtet.

6. Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Grundsätzlich gehört die Ätiologie einer Erkrankung zu einer der vornehmsten Aufgaben in der Medizin. Um eine Krankheit erfolgreich bekämpfen zu können, muß man versuchen, die Ursache, d.h. den Grund der Entstehung dieser Krankheit zu finden. Besonders verständlich ist es also, daß sich die Wissenschaftler in aller Welt bemühen und bemühen, die Ursachen von Krankheiten zu erforschen, die schwere Folgen für das menschliche Leben bedeuten.

Die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, die eine erhebliche Entstellung des Gesichtes und eine große Beeinträchtigung der Sprache bedeuten, gelten auch heute in der Wissenschaft wie andere Mißbildungen - z.B. der Klumpfuß - als erbliche Krankheiten. MECKEL (1808) (42) vertrat als wahrscheinlich erster Autor die Auffassung, daß die Erbllichkeit der entscheidende Faktor bei der Entstehung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sei. BIRKENFELD (1926) (46) und C.H.SCHRÖDER (1939) (61/62) berichten von Erblchkeitsbeziehungen. SCHRÖDER (1939) schreibt: "Zusammenfassendist aufgrund der Zwillings- und Erbuntersuchungen bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zu sagen, daß letztere auf einer - höchstwahrscheinlich dominanten - erblichen Anlage mit schwankender Manifestation beruht. Die Manifestationslabilität des Merkmals der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte gibt sich in den verschiedengradigen Ausprägungsformen der Spalte und den wechselnden Manifestationsgraden innerhalb einer Familie und in den Befunden bei eineiigen Zwillingen zu erkennen. Ein hier geschildertes, sicher eineiiges weibliches Zwillingspaar zeigt die schwankende Manifestation des Merkmals besonders deutlich insofern,

als beim einen Paarling die Spaltbildungserbanlage sich als nur linksseitige aber durchgehende Lippen-Kiefer-Gaumenspalte äußerte, während sie beim anderen Paarling als doppelseitige Hasenscharte zweiten Grades und Spalte nur des weichen und hinteren harten Gaumens zutage trat, ohne daß eine durchgehende Spaltung vorlag. Die Schwankungen der Manifestation können soweit gehen, daß das Offenbarwerden der Spaltbildungserbanlage überhaupt ausbleibt, so daß bei etwa einem Drittel der eineiigen Zwillinge infolge fehlender Manifestation des Merkmals bei dem einen Paarling Diskordanz vorliegt. Die Feststellung, daß die Konkordanzhäufigkeit der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei 26 eineiigen Zwillingspaaren mit 65,4% über 50% liegt, während sie andererseits bei 12 zweieiigen Zwillingspaaren nur 8,3% beträgt, spricht für die ausschlaggebende Bedeutung der Erbanlage für die Entstehung der Spalte.

Unbestritten ist die Heredität der wichtigste Faktor zur Bildung einer Spalte. Aber schon vor dem 2. Weltkriege wurden bereits Stimmen laut, die bei diesen Mißbildungen ätiologisch exogene Faktoren gefunden hatten ROSENTHAL (1924) (54), ERNST (1937) (12), AXHAUSEN (1938) (2) u.a..

Die wechselnden Anschauungen der verschiedenen Autoren, die zu der Frage der Vererbung bei den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten Stellung genommen haben, pendeln zwischen der Annahme unregelmässig-dominanter und rezessiver Vererbung. Das Für und Wider der Hypothesen soll nicht im einzelnen diskutiert werden. Es ist nämlich zu vermuten, daß für die große Mehrzahl der Lippen-Kiefer-Gaumenspaltbildungen weder die eine noch die andere Vorstellung den wirklichen Gegebenheiten gerecht wird.

Gelegentlich mag einmal, worauf ich zurückkomme, ein spezieller genetischer Typ monogenem Erbgang folgen. JÖRGENSEN (1969) (39) - im Gegensatz zu FOGH-ANDERSEN (1942) (15) - ist der Meinung, daß den vollständigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und den isolierten Gaumenspalten, also den auf den Gaumen beschränkten Spaltbildungen eine gleichartige genetische Basis zukommt. GABKA (23) hat schon 1973 unter seinen familiären Fällen elfmal das Vorkommen sowohl von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten als auch von isolierten Gaumenspalten innerhalb einer Familie beobachtet. GABKA ging hier von 1.282 Fällen aus und unterteilte in der Anamnese die ätiologischen Faktoren wie folgt:

Tabelle 3

Anamnestische Zusammenstellung der möglicherweise
ätiologischen Faktoren beim Zustandekommen von
Gesichtspaltbildungen

Erblichkeit

26,60%

Bewußt (Positive Anamnese, die
häufig mit Erblichkeit ver-
wechselt wird)

Unbewußt (statistisch errechnet)

<u>Dysplastische Momente</u>	11,40%
Eierstockveränderungen	0,96%
Entbindungsalter über 40 Jahre	6,78%
Schwangerschaft in den Wechsel- jahren	0,56%
Zwillingsschwangerschaften	1,12%
Gewohnheitsmäßige Fehlgeburten	1,66%
Schwere Lageveränderungen der Gebärmutter	0,40%

<u>Phänokopien</u>	30,40%
Toxoplasmose	6,7 %
Sauerstoffmangel	2,7 %
Regelblutungen während der Schwangerschaft	5,1 %
Abortus imminens	
Traumen	3,7 %
Abtreibungsversuche a)mechanisch	1,2 %
b)chemisch	1,8 %
Hormonmedikation während der Schwangerschaft	1,2 %
Diabetes	0,2 %

<u>Psychische Traumen</u>	17,20%
Zur richtigen Zeit mit entsprechen- dem Grund	4,13%
Bombenangriff im 1. Schwangerschafts- trimenon	1,47%
Allgemeiner Schreck (fraglich)	9,91%
Allgemeiner Schreck außerhalb des 1. Schwangerschaftstrimenons (fraglich)	1,63%

<u>Ohne Anhalt für Entstehungsursache</u>	14,40%
---	--------

GABKA schreibt dazu:

"Diese Einteilung ist ebenso wie die von GYLLING und SOIVIO (1964) (32) aus didaktischen Gründen und zur Erhebung anamnestischer Daten wertvoll. Wir werden dieser Gliederung auch in diesem Kapitel folgen. Doch muß eindeutig festgestellt werden, daß es zwar viele Schadensmöglichkeiten gibt, daß es aber nur genetische Faktoren sind, die wir durch die Anamnese sichern können. Wir sind uns darüber im klaren, daß es - trotz unserer eigenen Meinung -, wir schließen uns NACHTSHEIM (1958/59) (46) an - die Lippen-Kiefer-(Gaumen-)spalten seien vorwiegend erblich bedingt - auch solche Gesichtsspalten gibt, die spontan auftreten können.

Diese Untersuchung bestätigt JÖRGENSEN (1969) (39) und auch SCHULZE (63), der 1964 als erster bei der Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten von einem multifaktoriellen System spricht.

SCHULZE schreibt 1964:"..... das bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beim Menschen häufig ein multifaktorielles System vorliegt." JÖRGENSEN (1969) (39) bestätigt: "Ich glaube, daß in dieser Annahme eines multifaktoriellen genetischen Systems mit additiver Polygenie und Schwellenwerteffekt der Schlüssel zum Verständnis der Ätiologie der Lippen-Kiefer- und Gaumenspalten liegt - ganz entsprechend den eigenen Vorstellungen Untersuchungen bei anderen häufigen Krankheiten auch, etwa dem Diabetes mellitus, dem Bluthochdruckleiden, den allergischen Krankheiten usw..

In einem multifaktoriellen genetischen System finden sich häufig Faktoren aus zwei einander gegenüberstehenden Bereichen, nämlich genetische Faktoren (Polygenie) und exogene Faktoren (Exogenie). Zu den genetischen

Faktoren treten also bestimmte Umweltfaktoren hinzu, damit die polygen - durch mehrere Gene - determinierte Merkmale oder Krankheit bereits realisiert wird.

Auch bei den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten findet sich ein komplexes Ineinandergreifen genetischer und exogener Faktoren, die in ihrer Gesamtheit für das Vorliegen eines multifaktoriellen Systems mit additiver Genwirkung und Schwellenwerteffekt sprechen.

Auch SCHWECKENDIEK (1972) (65) bestätigt das multifaktorielle System. Er unterscheidet bei den Ursachen der Spaltbildung zwischen Fruchtschädigungen und Genschädigungen. Fruchtschädigungen betreffen das Individuum während des intrauterinen Lebens und müssen deshalb als erworbene Störungen angesehen werden, während die Genschädigungen durch die Erbanlage auf das Individuum übertragen werden. Wegen der großen Bedeutung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten für die Erbpathologie sollen die Genschädigungen in einem gesonderten Abschnitt betrachtet werden.

Die früher oft vertretene Ansicht, daß Schreckerlebnisse der Mutter in der Schwangerschaft, Versehen und Verwünschungen die Ursachen für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten darstellen, ist sicher nicht zutreffend, obwohl auch heute noch entsprechende Anamnesen gegeben werden. Literarisch hat dieser Gedanke in dem Buch "Segen der Erde" von Knut HAMSEN einen Niederschlag gefunden. Durch Beobachtungen und Experimente wurden aber in neuerer Zeit exogene Faktoren gefunden, die angeborene Fehlbildungen und auch Spaltbildungen des Gesichtes bewirken können. (RÜBSAAMEN 1958) (56). Während einige Autoren seelischen Stresssituationen keinerlei teratogene Wirkung zusprechen FRASER und WAR BUTON (1964) (17), FILLIPPI (1957) (13), haben andere mit bestimmter Versuchsanordnung bei Mäusestämmen, in denen Spaltbildungen vorkamen, vermehrt

Spaltbildungen auslösen können PETERS u. STRASSBURG (1968) (49).

Experimentelle Arbeiten haben gezeigt, daß in Inzuchtstämmen von Mäusen und Ratten Mangelerährung, insbesondere Vitaminentzug oder Überdosierung vermehrt zu Spaltbildungen führen können. Hierbei spielen vor allen Dingen die Unterdosierung mit den Vitaminen der B-Gruppe und die Überdosierung des Vitamin A eine Rolle. Durch Sauerstoffmangel in den ersten Schwangerschaftstagen kann man bei Ratten Gaumenspalten erzielen. Ebenso wurden durch Gaben von Kortisonen experimentell Spalten ausgelöst. Im allgemeinen lassen sich tierexperimentelle Gaumenspalten leichter erreichen, da sie als echte Hemmungsmißbildungen wohl leichter ausgelöst werden können als die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, deren Mechanismus komplizierter ist. Auch mit toxischen Substanzen, wie Alkohol und keimschädigenden Giften, konnte man bei Hühnerembryonen und Kleintieren vermehrt Spaltbildungen in der Nachkommenschaft entstehen lassen. Bei allen Tierexperimenten ist nicht die kaumschädigende Wirkung so früh zu legen, daß die Wirkung auf das Erfolgsorgan selbst oder auf die Wachstumszentren vor der normalen Organbildung liegt.

Das gilt auch für die ionisierenden Strahlen, bei denen im Tierexperiment die verschiedensten Fehlbildungen ausgelöst werden können und in einem gewissen Maße sogar festgestellt werden kann, daß bestimmte Fehlbildungen mit gewisser Regelmäßigkeit auftreten, wenn die Bestrahlung zu einem bestimmten Zeitpunkt der Gravidität vorgenommen wird DEGENHARDT und GRÖNER (1959) (10), RITTER (1968) (52) und WARKANY und SCHRAFFENBERGER (1947) (79).

Diese Erkenntnisse haben auch für den Menschen eine Bedeutung, denn man darf daraus folgern, daß exogene Störungen, die eine Spalte im Bereich des Oberkiefers und der Lippen auslösen, vor der 5. Woche des intra-uterinen Lebens eingetreten sein müssen, während die Gaumenspalte auch noch zu einem späteren Zeitpunkt von einer exogenen Noxe ausgelöst werden kann. Für den Menschen ist aber nicht bekannt, wie hochgradig eine Schädigung sein muß, oder wie hoch dosiert ein Toxin sein muß, um eine solche Schädigung auszulösen, da im Tierexperiment meist erhebliche Dosierungen der schädigenden Substanzen oder Strahlenenergie angewendet worden sind. Man hält es für möglich, daß in besonders disponierten Familien schon geringgradige exogene Einflüsse eine Fehlbildung auslösen können, während andere resistent sein sollen. Insofern spricht man von einem multifaktoriellen Geschehen.

Wie bereits ausgeführt wurde, sind als Ursache zwei Faktoren für das Entstehen der Spalten verantwortlich.

1. Die genetische Information
2. Die Schwellwerte,
die zusammen einen Summationseffekt ergeben und eine phänotypisch nachweisbare Spaltbildung bewirken.

Die Schwellwerte teilen sich in zwei Gruppen:

1. Innere Faktoren
2. Äußere Faktoren

Tabelle 4

Übersicht der wichtigsten Schwellwerte, die bei Vorliegen einer genetischen Information (Disposition, background) zur Manifestation einer Mißbildung führen könnten.

Schwellwerte

I. Innere Faktoren

a) Dysplastische Momente

1. Hohes Entbindungsalter
2. Zwillingschwangerschaften
3. Hormonelle Störungen mit
 - a) gewohnheitsmäßigen Fehlgeburten
 - b) Eierstockveränderungen
 - c) pathologischen Substraten des Uterus (Dichorie)
4. Plasmaanomalien (fraglich für Menschen)

b) Mechanische Faktoren wie Amnionstrangbildung u.ä.

II. Äußere Faktoren

a) Sauerstoffmangel

1. Akuter O_2 -Mangel
2. Regelblutungen inter grav.
3. Abortus imminens
4. Abtreibungsversuche

b) Infektionskrankheiten

1. Virusinfektionen
2. Toxoplasmose

c) Mangelernährung

1. Avitaminosen
2. Stoffwechselschäden (Diabetes)

d) Psychische Traumen

Zu den inneren Einflüssen auf die Entstehung von Mißbildungen müssen jene dysplastischen Momente gezählt werden, die in der körperlichen Beschaffenheit der Mutter, also letztlich in der reifen Eizelle liegen. So kann beispielsweise eine in den Wechseljahren auftretende Schwangerschaft zu Spaltbildungen führen, da ein von einem funktionsuntüchtigen Eierstock abgegebenes Ei abwegige Anlagen enthalten kann. Schon SCHWALBE (1906) (64) hat darauf aufmerksam gemacht, daß das Entbindungsalter beim Zustandekommen von Mißbildungen eine Rolle spielt. Bei Tierversuchen hat man aus überreifen Amphibien Verdoppelungen, sogar Geschwulstbildungen und andere Strukturveränderungen erhalten und so werden wahrscheinlich auch die des öfteren beschriebenen Verschiedenheiten eineiiger Zwillinge auf Plazentaabweigigkeiten oder Plasmadifferenzen zurückzuführen sein.

Auch GREBE (1953) (27) ist im Zusammenhang mit dem Mongolismus und anderer kindlicher Mißbildungen auf die Frage zur Abhängigkeit vom Alter der Mutter eingegangen. In dieser Arbeit stellt GREBE (27) die durch INGALLS / TAUBE / KLINGBERG (1964) (37) herausgearbeitete Bedeutung des Sauerstoffmangels zur Entstehung von Mißbildungen fest. Er sieht einen direkten Zusammenhang zwischen Sauerstoffmangel und Alter der Mutter, was von TIEDEMANN (1949) (71) und HELD (1959) (32) eindeutig widerlegt ist, so daß die Überalterung der Mutter nicht etwa als Sauerstoffmangel, sondern als Dysplasie, also Abnutzung der Verbraucherscheinung der Uterusschleimhaut angesehen werden muß. Neben diesen beiden wichtigen Faktoren, nämlich das fortgeschrittene Alter der Mutter und dem Sauerstoffmangel, der durch langanhaltende Regelblutungen während der Schwangerschaft gekennzeichnet werden

kann, spielen neben der Mangelernährung bestimmte Infektionskrankheiten während der Schwangerschaft die größte Rolle. An erster Stelle stehen die durch Viren hervorgerufenen Röteln GREGG (1941) (28). Auch Masern, Mumps, Windpocken und andere Infektionen, z.B. Toxoplasmose GABKA(1957) (20) können die gleiche Wirkung haben.

Die große Schwierigkeit, die eine Klärung der Erbllichkeit von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten herbeiführt hat drei Ursachen:

- 1.) Der exakte Nachweis der Heredität durch den Human-genetiker.
- 2.) Die Schwierigkeiten einer Familienuntersuchung und das Zurückverfolgen von Generationen einer Familie, was gerade in Europa aufgrund der Kriege und Auswanderungen eine besondere Problematik ist.
- 3.) Die Zurückhaltung der befragten Personen über Mißbildungen in ihrer Familie, bereitwillig für statistische Zwecke Auskünfte zu erteilen.

Einen ganz bedeutenden Beitrag zur Erforschung der Erbllichkeit bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten hat - wie schon betont - FOGH-ANDERSEN (1942) (15) geleistet, der seit den 30er Jahren systematische Untersuchungen durchgeführt hat. Er hat festgestellt, daß sich im allgemeinen die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und die Gaumenspalten als getrennte Gene erweisen. Während SCHORR (1947) (59) nur von Abwandlung ein und derselben Mißbildung spricht, soll nach SCHWECKENDIEK (1972) (65) u.a. der Erbgang im allgemeinen unregelmässig dominant sein, d.h. häufig werden bei der Vererbung der Fehlbildungen eine oder mehrere Generationen übersprungen. Auch wenn man glaubt, eine andere Ursache für die Spaltbildung gefunden zu haben,

kann unerkannt eine Vererbung vorliegen. Nach den Gesetzen der Genetik sind Fehlbildungen als erblich anzusehen, wenn Sie systematisch oder symmetrisch auftreten. Das trifft für eine große Zahl der Spaltbildungen zu. Wenn man ein größeres Krankengut übersieht, kann man feststellen, daß es sich, von Ausnahmen abgesehen, um den gleichen Spaltbildungstyp handelt, der nur in einem verschiedenen Maße ausgeprägt sein kann. Daher finden wir auch bei familiären Vorkommen meist nicht das gleiche Ausmaß der Spaltbildungen wie bei den Verwandten.

Das gilt sogar für eineiige Zwillingspaare, bei denen man häufig einen verschiedenen Grad der Ausprägung der Spaltbildung vorfindet.

Da es sich bei der Ursache der Entstehung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten um ein multifaktorielles System handelt, bieten sich die Befunde von Zwillingstudien in besonderem Maße an. Solche Untersuchungen sind von JÖRGENSEN und GABKA (1971) (40) durchgeführt worden, die folgendes feststellten:

" Ein besonders wichtiges Kriterium für das Vorliegen eines multifaktoriellen Systems bieten die Zwillingbefunde. Einmal unterstreicht die unterschiedliche Krankheitsmanifestation der eineiigen, also erbgleichen Zwillinge die Bedeutung exogener Einflüsse auf die Entwicklung der Spaltbildung. Des weiteren ist ein multifaktorielles System dann zu vermuten, wenn die Konkordanz der eineiigen Zwillinge (EZ) mehrfach höher ist als die der zweieiigen (ZZ), nach der Faustregel von PENROSE (1959) (47) mindestens viermal so hoch. Das wird verständlich, wenn man sich vor Augen hält, daß eineiige Zwillinge sämtliche Gene, zweieiige Zwillinge hingegen nicht mehr Gene gemeinsam haben als gewöhnliche Geschwister. Wenn ein zweieiiger Zwilling eine patho-

logisch polygene Genkombination besitzt, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß der ZZ-Partner diese Genkonstellation gleichfalls geerbt hat, um so geringer, je höher die Zahl der zur Manifestation eines Merkmals erforderlichen Gene ist.

Tabelle 5

Zusammenfassung von Serien der Literatur

N	EZ	konkor- dant	%	ZZ	konkor- dant	%	EZ gegenüber ZZ erkrankt um das
338	116	34	29,31	222	11	4,95	5,92 fache
		+			+		
			4,2			-2,11	

$$\text{Chi}^2 = 5,1285 \text{ p } 0,02$$

Die Zahl der auslesefreien Zwillingsserien mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ist nicht besonders groß. In Tabelle 5 sind derartige Literaturserien an insgesamt 338 Zwillingen zusammengestellt. Wie man sieht, sind unter den eineiigen Zwillingen knapp 30% konkordant, unter den zweieiigen nur knapp 5%. Es sind also bei den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten die eineiigen Zwillinge gegenüber den zweieiigen um das Sechsfache häufiger gemeinsam betroffen. Unsere eigenen Untersuchungsergebnisse an bisher 23 Zwillingen, darunter 9 eineiigen Zwillingen und 14 zweieiigen Zwillingen, sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6

Zwillingsuntersuchungen						
n	n	EZ konkordant	%	n	ZZ konkordant	4
23	9	3	33,3	14	-	-

Von den 9 eineiigen Zwillingen sind nur 3 konkordant betroffen. Unter den 14 zweieiigen Zwillingen verhalten sich sämtliche Paare diskordant. Diese Ergebnisse, die mit Sicherheit auslesefrei sind, zeigen eine den Literaturserien entsprechende Konkordanz der eineiigen Zwillinge.

In Tabelle 7 haben wir unsere eigenen Zwillingsuntersuchungen mit denen der Literatur zusammengefaßt. Das sechsfach häufigere Betroffensein der eineiigen Zwillinge gegenüber den zweieiigen Zwillingen spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit gegen das Vorliegen eines monogenen Erbganges (dominant oder rezessiv) beim häufigen Typ von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Weiter sind sie ein überzeugender Hinweis dafür, daß neben genetischen Faktoren auch Umweltfaktoren bei der Spaltbildung eine wichtige Rolle spielen."

Tabelle 7

Ergebnisse der Literatur und der eigenen

Untersuchungen zusammengefaßt:

n	EZ		ZZ		EZ gegenüber	
	n	konkordant %	n	konkordant %	ZZ erkrankt	um das
361	125	37	29,60	236	11	4,66
						6,35fache
		+	4,1		+	1,16
		-			-	

$\text{Chi}^2 = 7,8285$ p 0.005

7. Eigene Untersuchungen

7.1. Klinische Erhebungen

Zur Auswertung gelangten 943 Probanden mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, die Prof.GABKA sowohl im Rudolf-VIRCHOW-Krankenhaus, Berlin, wie auch in der Schloßpark-Klinik, Berlin, behandelt hat. Da sich in dieser Gruppe 18 Syndromfälle befanden, die sicher einen anderen Vererbungsgang, wie die häufig auftretenden Spalten aufweisen, haben wir diese 18 Fälle aus der Statistik herausgenommen, so daß wir insgesamt 925 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und isolierte Spaltungen des harten und des weichen Gaumens überblicken.

7.1.1. Methodik der Auswertung

In der Kieferchirurgischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin, in der ich seit Januar 1975 bis Dezember 1977 tätig war, wurden seit 1957 ca. 2.500 Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bzw. isolierten Gaumenspalten behandelt.

GABKA, der seit 1960 die Landesärztliche Dienststelle für Gesichtsspaltträger leitet, hat die von ROSENTHAL entwickelte Karteikarte modifiziert. Diese wurde generell bei allen Lippen-Kiefer-Gaumen- bzw. Gaumenspaltpatienten angelegt und geht ganz besonders auf die Familienanamnese ein.

Zur Erstellung dieser Arbeit standen mir sämtliche Karteikarten dieser Art des Rudolf-Virchow-Krankenhauses und der Landesärztlichen Dienststelle vom 1.1.1967 - 31.12.1976 zur Verfügung. Die Karten der Landesärztlichen Dienststelle wurden durch die des

Rudolf-Virchow-Krankenhaus nach sorgfältigem Namensvergleich, um Verdoppelungen auszuschließen, vervollständigt, so daß von den ca. 2.550 zur Verfügung stehenden Karteikarten 943 zur Auswertung herangezogen werden konnten. In etwa 180 Fällen war ein persönliches Gespräch zur Sicherung der Unterlagen erforderlich. Die 943 zur Verfügung stehenden Patientenkarten wurden alphabetisiert und im einzelnen nach GABKA, der zwischen spalt-positiven und spaltnegativen Familien unterscheidet, sortiert.

In einem angelegten Journal wurden die Fälle in Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, isolierte Gaumenspalten und Syndrome eingeteilt und zwischen direkter und indirekter Vererbung unterschieden. Dabei wurden sehr viele Einzelheiten aufgezeichnet, doch sollen hier nur die wichtigen Resultate aufgezeigt werden.

7.1.2. Ergebnisse der klinisch-anamnestischen Untersuchungen

In den letzten 10 Jahren wurden am Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin, insgesamt 943 Spaltfälle erfaßt und behandelt. Aus der Tabelle 8 geht hervor, daß von diesen 943 Spaltbildungen 18 Syndromfälle, die mit Sicherheit einen anderen Erbgang haben, behandelt wurden, so daß zur Auswertung insgesamt 925 Lippen-Kiefer-Gaumen- bzw. Gaumenspalten kamen.

Diese 925 Spaltfälle teilen sich, wie die Tabelle 9 zeigt, folgendermaßen auf: Es handelte sich bei Patienten um Lippen- bzw. Lippen-Kiefer- oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. 278 Probanden hatten eine Spaltung des weichen Gaumens bzw. mediane

isolierte Gaumenspalten. Bei der systematischen und sorgfältigen anamnestischen Auswertung zeigte sich jedoch, daß bei dem Lippen-Kiefer-Gaumenskomplex, der 647 Fälle umfaßte, 63 Probanden unklare Angaben aufwiesen, so daß zur Auswertung nur 584 herangezogen werden konnten. Auch unter den Anamnesen der isolierten Gaumenspaltenträger wurden 27 unklare Angaben eruiert, so daß letztlich nur 251 Gaumenspalthanamnesen berücksichtigt werden konnten.

Betrachtet man nun den Lippen-Kiefer-Gaumenspaltenkomplex, der insgesamt 584 Fälle umfaßte, so konnten bei diesen in 42 Fällen eine direkte und 86 Fälle indirekte Erbllichkeit nachgewiesen werden. Insgesamt ergibt das eine Zahl von 128 erblich belasteten Probanden. Die prozentuale Errechnung zeigt bei Zugrundelegung dieser 584 Fälle einen Erbllichkeitsquotienten von 21,91% (siehe Tabelle 10). Berücksichtigt man noch die 63 unklaren anamnestischen Angaben - es handelt sich dabei zumeist um uneheliche Kinder, bei denen lediglich ein Familienzweig verfolgt werden kann, so würde bei einer Fallzahl von 647 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ein Prozentsatz von 19,78% zu errechnen sein.

Aus der Tabelle 11 läßt sich sehr gut die Erbllichkeit im Bereich der isolierten Gaumenspalten ersehen. Insgesamt sind 278 Fälle erfaßt worden, von denen wiederum 27 keine exakten Angaben machten, so daß 251 Fälle verwertet wurden. Hier gab es lediglich eine einzige direkte hereditäre Vererbung von 20 indirekte, so daß 21 Fälle als erblich belastet eingestuft wurden. Das entspricht einem Prozentsatz von 8,36%, wobei dieser

Prozentsatz noch weiter sinkt, wenn man die 27 Fälle, die keine exakten Angaben in der Anamnese aufzuweisen haben, miteingliedert. Bei 278 Fällen würde demnach die Erbllichkeit nur 7,55 % betragen. Eine Zusammenfassung der klinischen Erhebungen ist in der Tabelle 12 dargestellt. Insgesamt haben wir 835 Fälle erfaßt, die exakt auszuwerten waren. Davon sind, wie schon in der Tabelle 10 und 11 deutlich ersichtbar war, 584 Lippen-Kiefer-Gaumensaplten und 251 Spalten des Gaumens. Bei insgesamt 149 Vererbungen (128 bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und 21 bei den isolierten Gaumenspalten) finden wir 149 als hereditär belastete Probanden, was einem Prozentsatz von 17,8 % entspricht.

Diese Zahl deckt sich weitgehend mit vielen in der Weltliteratur bekannten Untersuchungsergebnissen. Auch GABKA hat schon in seiner Thallwitzer Zeit unter ROSENTHAL (1955) (55) solche ähnlichen Angaben erarbeitet, sie statistisch hochgerechnet und ist damals auf eine Zahl von ca. 25% erblich belasteter Personen gekommen, eine Zahl, die sich zwischen den FOGH-ANDERSENSchen (1957) (16) Angaben mit etwas über 30 % und den beispielsweise von HAYM (1950) (31) um 14% bewegt.

Bei dieser Untersuchung haben wir auch sehr deutlich den Unterschied zwischen einer klinisch-anamnestischen Erhebung und Familienuntersuchungen festgestellt und es ist durchaus verständlich, daß sich eine Diskrepanz finden muß, da die Familienuntersuchung sich nur auf spaltpositive Familien bezieht. Hier geht man also vom einzelnen Spalt-

träger aus, durchforstet die aufsteigenden Generationen, in seltenen Fällen die absteigenden und wird natürlich infolge dieser sorgfältigen Untersuchungstechnik einen wesentlich höheren Anteil an erblichen Belastungen finden. Demgegenüber zeigt die klinische Auswertung einen Durchschnittswert, der er sich nur auf Angaben der Familien bzw. der Probandeneltern bzw. Probanden selbst bezieht. Die folgende statistische Berechnung soll bei einer Abweichung von 5% aussagen, in welchem Prozentbereich sich die Vererbung bewegt, wären unendlich viele Probanden untersucht worden.

Erklärung der Zeichen:

n = Anzahl der mit genauer Anamnesenangabe untersuchten Probanden.

h = Prozentuale Erblichkeit.

f = 0.05 = 5% Ungenauigkeitstoleranz

c_f = 1,96 $\approx$ 2

$P_u < P < P_o$

Ausrechnung:

$$P_{u,o} = \frac{nh + \frac{c_f^2}{2} \pm \sqrt{nh(1-h) + \frac{c_f^2}{4}}}{n + c_f^2}$$

LKG-Spalten

$n = 584$ $h = 0,219$ $nh = 128$

$$P_{u,o} = \frac{128 + 2 \pm \sqrt{128 \times 0,781 + 1}}{584 + 4}$$

$$P_o = \frac{140}{588} = 0,238$$

=====

$$P_u = \frac{120}{588} = 0,204$$

=====

Gaumenspalten

$$n = 251 \quad h = 0.0836 \quad nh = 21$$

$$P_{u,o} = \frac{21 + 2 \pm \sqrt{21 \times 0,9164 + 1}}{251 + 4}$$

$$P_o = -\frac{27,5}{255} = 0,108 \\ \text{=====}$$

$$P_u = \frac{18,5}{255} = 0,072 \\ \text{=====}$$

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:
Die Erblichkeit bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten liegt aufgrund der klinischen Untersuchungen zwischen 20,4% und 23,8%, bei Gaumenspalten zwischen 7,2% und 10,8%.

Tabelle 8

Klinisch-anamnestische Erhebungen

943	Lippen-Kiefer-Gaumen- u. GaumenspalTFälle
- 18	Syndromfälle mit GesichtsspalTBildungen

925	Lippen-Kiefer-Gaumen- u. GaumenspalTFälle
-----	---

=====

Tabelle 9

Fallzahl und auswertbares Material

Fallzahl	unklare anam- nestische Angaben	Lippen-Kiefer- Gaumenspalten	Gaumen- spalten
----------	------------------------------------	---------------------------------	--------------------

647	63	584	
278	27		251

925	90	584	251
-----	----	-----	-----

=====

Tabelle 10

Direkte und indirekte Erblichkeit
bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

584	Lippen-Kiefer- Gaumenspaltsfälle	direkte Erblichkeit 42 indirekte Erblichkeit 86
63	Fälle ohne exakte Angaben	

647	128
===	===

584 Lippen-Kiefer-Gaumenspaltsfälle = 21,9% Erblichkeit
=====

Tabelle 11

Direkte und indirekte Erblichkeit
bei Gaumenspalten

251	Gaumenspaltsfälle	direkte Erblichkeit 1 indirekte Erblichkeit 20
27	Fälle ohne exakte Angaben	

278	21
===	==

251 Gaumenspaltsfälle = 8,36 % Erblichkeit
=====

Tabelle 12

Erblichkeitsangaben
bei klinisch-anamnestischen Erhebungen

835 Fälle (Lippen-Kiefer-Gaumen-
und Gaumenspalten)

149 Vererbungen

Erblichkeit = 17,84 %

=====

7.2. Genetische Familienuntersuchungen

7.2.1. Methodik

Seit 1960 besteht die Landesärztliche Dienststelle zur Beratung von Gesichtsspaltträgern in Berlin, die von Herrn Prof. GABKA gegründet und mit Unterstützung des Senats von Berlin gefördert wurde.

Durch die wöchentliche Beratung, die häufig mit der Vorstellung eines mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bzw. Gaumenspalte behafteten Säuglings beginnt und den häufigen Wiedervorstellungen, die bis zum Abschluß der Behandlung um das 20. Lebensjahr erfolgt, ist ein besonderes Vertrauensverhältnis zwischen Herrn Prof. GABKA und seinen Patienten- eltern eingetreten. Aufgrund dieser Tatsache war es möglich, exakte genetische Familienuntersuchungen durchzuführen.

Hierbei gingen wir folgendermaßen vor:

War anamnestisch eine Erblichkeit nachweisbar, wurde diese Familie ausgesucht, damit eine systematische Untersuchung der Familie begonnen werden konnte. Dabei wurde in jedem Falle der jeweilige Stammbaum aufgestellt, wobei wir entsprechend die Generationsfolgen zwischen F_1 bis F_4 unterschieden. Da Herr Prof. GABKA eine symptomatische Prophylaxe für Spaltträger entwickelt hat, kamen viele Eltern und Mütter in die Beratung, die Bereits als erstes oder zweites Kind einen Spaltträger zur Welt gebracht hatten, jedoch ansonsten eine spaltnegative Anamnese aufwiesen.

Nach den heutigen Vorstellung des Erbganges ist durchaus möglich, daß Eltern negative Auskünfte über eine erbliche Belastung in ihrer Familie tätigen,

da nur sehr selten eine genaue Kenntnis des aufsteigenden Stammbaumes in diesen Familien vorlag. Wir wissen, daß diese multifaktoriell entstandenen Mißbildungen mehrere Generationen überspringen können, daß die Manifestation der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bzw. der isolierten Gaumenspalte auf einer erblichen Disposition beruht, die von Generation zu Generation weitergegeben wird. Diese sogenannte genetische Information reicht jedoch nicht aus, um eine Spaltbildung auszulösen. Erst wenn in den kritischen Tagen der Frühschwangerschaft, insbesondere zwischen dem 36. und 42. Tag exogene Faktoren auf auftreten, die die keimende Frucht schädigen können, kommt es zu einer Manifestation der Spaltbildung. Aus diesem Grund unterscheidet GABKA zwischen spaltpositiven und spaltnegativen Familien. Er rechnet also zu den spaltpositiven Familien alle diejenigen, in deren Verwandtschaft schon einmal eine Spaltbildung aufgetreten ist, wohingegen die Normalbevölkerung als spaltnegativ gilt. Bei der sogenannten F_0 -Generation, die wir hier im einzelnen erfaßten, war in aufsteigender Linie keine Spaltbildung nachweisbar, die Spaltträger selbst jedoch hatten inzwischen geheiratet und eine gewisse Anzahl von Kindern bekommen, so daß wir anhand der Kindeszahl eine echte prozentuale Häufigkeit von manifestierten Spaltbildungen registrieren konnten. Das gleiche gilt für die F_1 , F_2 , F_3 oder F_4 -Generation, bei denen direkt (in gerader Generationsfolge z. B. Vater - Sohn oder Großmutter - Enkel) oder indirekt (Tante - Nichte u.ä.) eine Erbllichkeit nachgewiesen wurde.

Das Entscheidende an der Familienuntersuchung war also folgendes: Durch den guten persönlichen Kontakt des Arztes mit den von ihm betreuten Patienten war es uns möglich, genaue Angaben über die Familien zu erhalten, wobei insbesondere die Kindeszahl der inzwischen verheirateten Spaltträger von entscheidender Bedeutung war. Wir konnten so für jede Generation die inzwischen geborenen Kinder registrieren, sie untersuchen, nach Mikroformen suchen und so eine relative genaue Erbprognose ermitteln.

Für diese Untersuchungen benutzten wir die von GABKA entworfenen Erhebungsbögen zur Überprüfung der Spalhäufigkeit.

7.2.2. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Familienuntersuchungen waren sehr interessant und im Vergleich mit den klinischen Erhebungen bemerkenswert. Insgesamt wurden 237 spaltpositive Familien untersucht. Von denen können jedoch nur 127 Familien Auskunft über die Erbprognose geben, da die restlichen 110 Familien sich einer von GABKA entwickelten symptomatischen Prävention gegen das Auftreten von Mißbildungen unterwarfen. Wie aus den folgenden Tabellen deutlich hervorgeht, konnten wir:

1. In der F_0 - Generation 35 Familien erfassen, die insgesamt 122 Kinder zur Welt brachten.
2. In der F_1 - Generation registrierten wir 53 Familien, die 115 Kinder bekamen.
3. In der F_2 - Generation waren es 32 Familien, die 66 Kinder hatten.
4. In der F_3 - Generation waren es 2 Familien mit insgesamt 12 Kindern.

5 weitere Familien mit mehrfachen Vererbungen beispielsweise in der F_1 und 2 bzw. 1 und 2 - Generation hatten insgesamt 6 Kinder. So haben diese 127 Familien insgesamt 321 Kinder bekommen.

Wenn wir nun im einzelnen die Generationen durchgehen und dabei die Häufigkeit der aufgetretenen Spaltbildungen aufzählen, so werden wir erstaunt sein, daß die F_0 - Generation die geringste Spalthäufigkeit aufweist, die dennoch weit die 30%-Grenze überschreitet. So fanden wir bei der

F_0 - Generation

von 122 geborenen Kindern 33 (27,4%) mit einer Lippen-Kiefer- bzw. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte behaftet. 8 Kinder wiesen eine isolierte Spaltung des harten oder weichen Gaumens auf (6,56%) und 2 Kinder zeigten Mikroformen, wobei wir die Mikroform lediglich als intrauterin verheilte Spalte registrierten. Die Vielzahl von anderen Mikroformen, wie tiefliegender bzw. verzogenes Apertura piriformis oder Asymmetrie des Nasenbodens mit Verziehung des Nasenflügels wurden bei dem großen Material nicht berücksichtigt. Wir haben also als Mikroformen lediglich die intrauterin

verheilte Lippenspalte bzw. eine submuköse Gaumenspalte registriert. In dieser Gruppe fanden wir also 43 Spaltbildungen. Das entspricht einem Prozentsatz von 35,24 %.

Die F_1 - Generation

bestehend aus 53 Familien hatten 115 Kinder. Von diesen 115 geborenen Kindern waren 36 (31,30%) mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, 15 mit einer Gaumenspalte (13%) und 1 Kind mit einer Mikroform (0,86%) belastet. Insgesamt fanden wir in der F_1 - Generation 52 Spaltträger, was einem Prozentsatz von 45,25% entspricht.

Die F_2 - Generation

bestehend aus 32 Familien hatten 66 Kinder, von denen 22 mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (33,33%), 14 mit einer Gaumenspalte (21,21%) und keines mit einer Mikroform behaftet war. Hier haben wir insgesamt eine Spaltträgerzahl von 36 zu registrieren, was im Hinblick auf die 66 geborenen Kinder für eine erbliche Belastung von 54,54% spricht.

Die F_3 - Generation

ist besonders interessant, da wir hier nur 2 Familien registrieren konnten, die jedoch eine überdurchschnittlich hohe Anzahl von Spaltbildungen zur Welt gebracht haben. So wurden von diesen 2 Familien geborenen 12 Kindern 5 mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (41,66%) und 3 Gaumenspalten (25%) erfaßt. Diese 8 Spaltbildungen würden bei einer prozentualen Berechnung, die bei dieser kleinen Zahl von Fällen schwierig zu beurteilen ist, einen Hundertsatz von 66,66 ausmachen. Wie es aus der Tabelle deutlich hervorgeht, sind noch weitere Familien erfaßt. So beispielsweise 3 Familien, in denen eine erbliche Belastung in der F_1 und F_2 - Generation vorlag. Von diesen 3 Familien wurden insgesamt 4 Kinder

geboren, von denen 2 mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte behaftet waren, immerhin ein Prozentsatz von 50%. Dagegen sind noch 2 weitere Familien untersucht worden, bei denen ebenfalls eine schwere erbliche Belastung vorlag, so eine Familie der F_1 und F_3 - Generation und eine weitere der F_1 und F_4 - Generation. In beiden Familien war je ein Kind geboren. Diese Kinder waren jedoch spaltfrei, so daß hier keine Erblichkeitsaussage gemacht werden kann.

Betrachtet man die Tabelle 13, ist aber ein sehr interessantes Ergebnis nachweisbar, wenngleich die Zahl der Fälle mit steigender Generation verständlicherweise abnimmt. So finden wir in der F_0 - Generation einen Prozentsatz 27, in der F_1 - Generation von 31, in der F_2 - Generation von 33, in der F_3 - Generation von 41 und in der F_1 und F_2 - Generation einen von 50 bezüglich des Auftretens von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Dasgleiche gilt für die isolierten Gaumenspalten, wo wir bei der F_0 - Generation noch eine Prozentsatz von 6, in der F_1 - Generation einen von 13, in der F_2 - Generation einen von 20 und in der F_3 - Generation einen von 25% nachweisen können. Man kann also sagen, daß sich mit steigender Generationfolge die Manifestationen von Spaltbildungen des Gesichtes häuften.

Zählt man alle aufgetretenen Spaltfälle zusammen, so ergibt sich, daß von 127 Familien 321 Kinder geboren wurden, von denen 98 mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (30, 52%), 40 mit einer Gaumenspalte (12,46%) und 3 mit einer Mikroform (0,93%), also insgesamt 141 Spaltbildungen nachweisbar waren.

Das entspricht einem Hundertsatz von 43,9%, eine Zahl, die Herr Prof. GABKA bereits nur geringfügig abweichend vor Jahresfrist in der MMW publiziert hat.

Diese von Herr Prof. GABKA inaugurierte und von mir durchgeführte Untersuchung muß jedoch, wenn man die Erbllichkeit schlechthin betrachtet, abgeändert werden. M.E. ist das Registrieren der F_0 - Generation unzulässig, wenngleich man Herrn Prof. GABKA Recht geben muß, daß er zur Kontrolle seiner systematischen Prophylaxe entsprechend ähnliche Fälle sammeln muß. Gent man jedoch von der direkten bzw. indirekten Erbllichkeit der Spaltträger rein generationsmäßig aus, dürften nur 92 Familien erfaßt werden. Nämlich die Familien, bei denen die untersuchten Spaltträger eine Erbllichkeit von der F_1 bis zur F_4 - Generation aufwiesen, also mindestens 2 Spaltträger in der Familie nachweisbar waren. Doch interessanterweise sieht dann das Resultat noch wesentlich düsterer aus, denn von den 92 Familien wurden 199 Kinder geboren, von denen 65 mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, also 32,66%, 32 mit einer isolierten Spalte des harten oder des weichen Gaumens (17,08%) und eine Mikroform (0,50%) zur Welt kamen. Insgesamt sind das 98 Spaltbildungen bei 199 Kindern, was einem Hundertsatz von 49,24% entspricht.

Als weitere Probandengruppe haben wir die von GABKA mit einer symptomatischen Prophylaxe behandelten Familien untersucht (Tabelle 14). Hier kamen wir zu völlig anderen Ergebnissen, die m.E. auf diese von GABKA (1973) (24) durchgeführte Prophylaxe zurückzuführen sind. Um eine ganz exakte Erbprognose

zu machen, haben wir die gesamte Prophylaxe-Gruppe als "nicht präventiv - behandelt" eingeordnet und diese ganze Gruppe der Erbprognose zugeschlagen.

Es ist zweifellos ein Verdienst von Herrn Prof. GABKA diese symptomatische Prophylaxe ins Leben gerufen zu haben und bei meinen Feststellungen konnte ich 110 Familien überblicken, in denen insgesamt in 158 Fällen die Prophylaxe angewandt wurde. Von diesen 158 nach der sogenannten symptomatischen Prävention geborenen Kindern waren nur 2 Spaltbildungen nachweisbar, das entspricht einem Prozentsatz von 1,26%. Im einzelnen sind folgende Ergebnisse der Behandlungsgruppe nachweisbar. F_0 - Generation: 45 Familien mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bekamen 61 Kinder, von denen kein einziges mit einer Spaltbildung manifestiert war. 8 Familien aus dem Gaumenspaltenkreis brachten 11 Kinder zur Welt. Auch hier war keine Spalte nachweisbar.

F_1 - Generation

30 Lippen-Kiefer-Gaumenspaltenfamilien brachten 47 Kinder zur Welt. Hier war eine Spaltbildung nachweisbar und 5 Gaumenspaltenfamilien brachten 7 Kinder zur Welt, die alle ohne eine solche Gesichtsspalte waren.

F_2 - Generation

9 Lippen-Kiefer-Gaumenspaltenfamilien hatten 11 Kinder, davon 1 mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und eine Gaumenspaltenfamilie hatte 3 Kinder ohne Spaltbildung.

F_3 - Generation

Keine einzige Familie, kein einziges Kind.

In der F_1 und F_2 - Generation wurden 5 Familien aus dem Lippen-Kiefer-Gaumenspalzbereich behandelt. Sie hatten 10 Kinder ohne eine einzige Spaltbildung. Aus diesem Generationskreis (F_1 und F_2) wurde noch eine Gaumenspaltenfamilie prophylaktisch betreut. Es kam ein Kind ohne Spaltbildungen zur Welt.

In einer massiv belasteten Familie, in der in der 1., 2. und 3. Generation Spaltbildungen nachweisbar waren, wurde eine Familie aus dem Lippen-Kiefer-Gaumenspalzbereich prophylaktisch behandelt. Diese Familie hatt 2 Kinder. Beide Kinder waren spaltfrei.

In der F_1 und F_3 - Generation wurden 3 Familien aus dem Lippen-Kiefer-Gaumenspaltkomplex behandelt. Sie hatten 3 Kinder. Keines dieser Kinder hatte eine Spalte. Eine weitere Gaumenspaltenfamilie aus dieser erblichen Belastungsreihe F_1 und F_3 - Generation konnte auch behandelt werden. Auch diese Familie hatte 1 Kind ohne Spaltbildung.

Als letztes die F_1 und F_4 - Generation. Hier wurde lediglich eine Familie aus dem Lippen-Kiefer-Gaumenspalzbereich behandelt. Diese Familie hatte eine Kind, das ebenfalls spaltfrei war.

Es ergeben sich also insgesamt 94 Familien aus dem Lippen-Kiefer-Gaumenspalzbereich und 16 aus dem isolierten Gaumenspaltkomplex. Das sind insgesamt 110 Familien. Diese 110 Familien hatten insgesamt

158 Kinder, wobei 135 aus dem Lippen-Kiefer-Gaumenspaltbereich stammten, 23 aus dem Bereich der isolierten Gaumenspaltung und von diesen 158 Kindern waren 2 mit Spaltbildungen, und zwar jedesmal mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte behaftet.

Werden nun alle die von Herrn Prof.GABKA und auch von mir erfaßten Familienuntersuchungen zusammengefaßt, so haben wir insgesamt 237 Familien, die insgesamt 479 Kinder bekamen. Von diesen 479 Kindern hatten Lippen-Kiefer-Gaumenspalten $98 + 2 = 100$, Gaumenspalten $40 + 0 = 40$, Mikroformen $3 + 0 = 3$. Insgesamt also waren 143 Kinder mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bzw. Spaltungen des harten und weichen Gaumens befallen, das entspricht einem Hundertsatz von 29.85 %.

Wir sind uns darüber im klaren, daß diese Prozentzahl jedoch keine exakte Aussage ist, da bei den letzteren 110 Familien bzw. den 158 nach Prophylaxe entbundenen Kindern mit Sicherheit ein gewisser Schutz vorgelegen hat, die die Manifestation der Spaltbildungen unmöglich machte. Dennoch halte ich es für meine Pflicht, alle Familienuntersuchungen zusammenzufassen und ihre Auswertung vorzunehmen, wie sie im einzelnen auch aus den Tabellen ersichtlich sind.

Tabelle 13

Familienuntersuchungen bei 127 spaltpositiven Familien

Generation	Familien	Kinder	Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (%)	Gaumen-spalten (%)	Mikroformen (%)	gesamte Spalten
F 0	35	122	33 (27,04)	8 (6,56)	2 (1,64)	43 (35,24)
F 1	53	115	36 (31,30)	15 (13,0)	1 (0,86)	52 (45,25)
F 2	32	66	22 (33,33)	14 (21,21)	- -	36 (54,54)
F 3	2	12	5 (41,66)	3 (25,0)	- -	8 (66,66)
F 1 u. 2	3	4	2 (50,0)	- -	- -	5 (50,0)
F 1 u. 3	1	1	- -	- -	- -	- -
F 1 u. 4	1	1	- -	- -	- -	- -

127	321	98 (30,52)	40 (12,46)	3 (0,93)	141 (43,92)
-----	-----	------------	------------	----------	-------------

Tabelle 14

Symptomatische Prophylaxe bei spaltpositiven Müttern.

Generation	spaltpositive Familien	Nach Prophylaxe geborene Kinder von Familien mit			Spaltbildungen
		Lippen-Kiefer-Gaumenspalten	Gaumen-spalten		
F 0	53	61	11		0
F 1	35	47	7		1
F 2	10	11	3		1
F 3	0	0	0		0
F 1 u. 2	6	10	1		0
F 1 u. 2 u. 3	1	2	0		0
F 1 u. 3	4	3	1		0
F 1 u. 4	1	1	0		0
	110	135	23		2

Zusammen 158 Kinder davon 2 Spaltbildungen = 1,26 %

8. Ergebnisse - Gegenüberstellungen

Die geschilderten eigenen Untersuchungen, die sich in zwei große Probandengruppen aufteilen, zeigen außerordentlich unterschiedliche Ergebnisse. So finden wir in der großen Gruppe der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei 584 Fällen eine direkte bzw. indirekte Erblichkeit von 21,9% und bei der Gaumenspalatengruppe eine direkte bzw. indirekte Erblichkeit bei 251 Fällen von 8,36%. Insgesamt stützen sich diese klinischen Erhebungen auf 943 Fälle. Wir haben 18 Syndromfälle abgezogen, so daß 925 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und isolierte Gaumenspalten registriert wurden, von denen wir jedoch 90 Fälle wiederum in Abzug bringen mußten, da die Anamnese unklare Angaben ergaben. Diese 935 Fälle, wobei wir hier nicht die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gaumenspalten isoliert unterteilten, erbrachte eine direkte bzw. indirekte Erblichkeit von 17,84%. Das entspricht einem Prozentsatz, der vielfach in der Literatur erwähnt wurde.

Demgegenüber stehen die exakten Familienerhebungen, die heute von den Genetikern verlangt und die uns m.E. einen wesentlich besseren Einblick in die Erbprognose ermöglichen. Hier haben wir insgesamt 127 spaltpositive Familien untersucht. Diese Familien hatten insgesamt 321 Kinder, von denen 98 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, 40 Gaumenspalten und 3 Mikroformen aufwiesen. Das entspricht einem Prozentsatz von 43,92. Noch wesentlich höher wird dieser Prozentsatz wenn wir lediglich die 95 Familien

registrieren würden, die der F_1 bis F_4 - Generation angehören und die insgesamt 199 Kinder bekamen. Von diesen 199 Kindern waren 98 mit einer Spaltbildung behaftet (65 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (32,66%), 32 Gaumenspalten (16,08%) und eine Mikroform (0,50%)). Das entspricht einem Prozentsatz von 49,24%.

Gegenüber diesen 127 Familien stehen noch weitere 110 spaltpositive Familien, die GABKA einer symptomatischen Prophylaxe zur Verhinderung von Spaltbildungen unterzogen hat. Diese 110 Familien haben insgesamt 158 Kinder. Eine Manifestation von Spaltbildungen trat jedoch nur in 2 Fällen (1,26%) auf, was durchaus für die Wirkung dieser von Herrn Prof. GABKA entwickelten symptomatischen Prophylaxe sprechen könnte.

Nehmen wir jedoch an, daß die Prophylaxe keine Wirkung gehabt hat, würden wir eine wesentliche Senkung der Spaltbildungsquote und der Erbprognose erfahren. Wir hätten dann insgesamt bei 237 Familien eine Kinderzahl von 479. Von diesen 479 Kindern wären dann lediglich 143 Kinder mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, mit einer Gaumenspalte oder Mikroform belastet, was einem Prozentsatz von 29,85 entspricht, einer Zahl, die schon von FOGH-ANDERSEN ins Auge gefaßt wurde. Es ist keineswegs meine Aufgabe, in diesem Zusammenhang über die Prophylaxe zur Verhinderung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zu sprechen. Aufgrund der von mir erhobenen Befunde scheint zweifellos ein Wirkungseffekt vorzuliegen, doch muß ich, um das Thema exakt zu behandeln, alle

von mir untersuchten Familien registrieren, so daß also auch die von der Prophylaxe erfaßten in diese Rechnung miteinbezogen werden. Das entbindet uns jedoch nicht von den nachweisbaren schweren Belastungen, die wir in steigender prozentualer Belastung von der F_0 bis F_3 - Generation finden.

Die Gegenüberstellung der beiden großen Probandengruppen zeigt, daß die Humangenetiker Recht haben, wenn sie eine reine klinische Statistik verurteilen. Es ist tatsächlich so, daß dieses Abweichen von den klinischen Erhebungen und den genauen Familienuntersuchungen offensichtlich ist und daß erst mit den letzteren exakte Erbprognosen möglich sind.

9. Diskussion

Will man die Ergebnisse unserer Untersuchungen richtig interpretieren, so muß man die bisherigen Resultate anderer Autoren berücksichtigen. Wie aus der Tabelle 15 hervorgeht, die über die Häufigkeit anamnestischer Erhebungen von familiären Fällen von Lippen-Kiefer-(Gaumen-) und Gaumenspalten berichtet, so fällt doch die unterschiedliche Erblichkeitstendenz sofort auf.

Unter den vielen Autoren, die von 1903 bis 1976 reichen, finden wir die unterschiedlichsten Angaben. Dennoch sind sie deutlich zu unterscheiden. So finden sich nur wenige Angaben, die die 30%-Grenze überschreiten. Unter ihnen die Untersuchung, die DAVIS (1928) (9) durchgeführt hat, die schon von uns zitierte genetische Familienuntersuchung von SANDERS (1933) (58) mit 44,5%, die Angabe von SCHRÖDER (1935) (60) mit 42,7%, die von GERKE (1938) (25) mit 34% und schließlich die von FOGH-ANDERSEN (1942) (15) erarbeitete mit 33%. Die letzte Angabe GABKAS aus dem Jahre 1976 steht in offensichtlichem Widerspruch mit derjenigen, die er 1960 publizierte. Damals unterschied GABKA (18) eine bewußte, also eine positive Anamnese mit 14,2% und errechnete statistisch 12,4% hinzu, so daß wir 26,6% als klinische Angabe ansehen können. Demgegenüber bezieht sich die Letztere aus dem Jahre 1976 ebenfalls schon auf Familienuntersuchen, die teilweise in dieses Material eingeflossen sind.

Tabelle 15

Häufigkeit anamnestischer Erhebungen von familiären Fällen von Lippen-Kiefer-(Gaumen)- und Gaumenspalten

HAYMANN	1903	20	%
HAUG	1904	12	%
BIRKENFELD	1926	20	%
DAVIS	1928	57	%
PEROU	1929	5,5	%
LOFFING	1930	11,4	%
BEAVIS	1930	17,5	%
EICKEN	1930	24	%
COENEN	1931	20	%
SANDERS	1933	44,5	%
RITSCHIE	1934	10	%
FUSS	1935	19	%
HÄNTZSCHEL	1935	20,4	%
HINRICHSSEN	1935	24,3	%
SCHRÜDER	1935	42,7	%
ÜBERMUTH	1938	14	%
GERKE	1938	34	%
PHILIPPEN	1940	12,5	%
FOGH-ANDERSEN	1942	33	%
GERKE	1948	31	%
TIEDEMANN	1949	20,4	%
HAYM	1950	17	%
CALLABRO	1953	13,5	%
GABKA	1953	14,2	%
STREAN u. PEER	1956	25	%
BEDER u. Mitarb.	1956	23	%
GABKA	1960	26,6	%
HOPPE	1964	15	%
MILDE	1970	17,9	%

Man kann also feststellen, daß die tabellarische Zusammensetzung sowohl klinische wie auch genetische Familienuntersuchungen enthält, wobei nur die Letzteren vom heutigen Standpunkt der Wissenschaft aus wertvoll sind. Besonders wichtig erscheinen die Arbeiten von SANDERS (1933) (58) und SCHRÖDER (1935) (60), jedoch ist m.E. das Buch von FOGH-ANDERSEN (1942) (15) über die Erblichkeit der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten der wertvollste Beitrag in diesem Zusammenhang. Mit Recht macht FOGH-ANDERSEN (1942) (15) auf einen grundlegenden Unterschied aufmerksam, der auch in unseren jetzigen klinischen, aber auch in den Familienuntersuchungen deutlich herausgearbeitet werden konnte, nämlich auf die Trennung der beiden Krankheitsbilder Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte von der isolierten Gaumenspalte. Abgesehen von der unterschiedlichen teratogenetischen Terminationsperiode gilt die isolierte Gaumenspalte einschließlich der Spaltung des weichen Gaumens als eine wesentlich harmlosere Erkrankung als die Lippen-Kiefer- bzw. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Obwohl es - wie auch an diesem Material ersichtlich ist - immer wieder zu Mischfällen kommen kann, also Lippen-Kiefer-Gaumenspalten mit isolierten Gaumenspalten in einer Familie wechseln, sind diese Fälle doch außerordentlich selten, machen sie doch in unserem Material, wobei wir nur die genetischen Familienuntersuchungen berücksichtigten, mit 237 Fällen lediglich 9 Stammbäume aus, was einem Prozentsatz von 3,8 entspricht. FOGH-ANDERSEN (1942) (15) muß also zweifellos der Verdienst zufallen, diese

beiden Krankheitsbilder, also die Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten und die isolierten Gaumenspalten aus einer Einheit herausgenommen, sie zu zwei verschiedenen Krankheitsbildern gemacht zu haben. Wenngleich SCHULZE (1964) (63), GABKA (1973) (23) u.a. in ihren Publikationen diese strenge Teilung ablehnen, so geschieht das nicht aufgrund des exakten Nachweises der unterschiedlichen Vererbung, sondern aufgrund ihrer klinischen Beobachtungen, in denen wohl immer wieder Mischfälle auftreten. Die von uns gefundenen Mischfälle waren im Verhältnis zur Zahl der Familien relativ gering, so daß m.E. die FOGH-ANDERSENSche Theorie auch statistisch bestätigt werden kann.

Dennoch fragt man sich immer wieder, wie kann es zu so unterschiedlichen Zahlen kommen, wie sie in der Tabelle 15 aufgeführt sind. Schon in meiner Einleitung habe ich darauf verwiesen, daß man bei den klinischen Untersuchungen in ähnlicher Weise, wie wir sie vorgenommen haben, vorgeht. Man geht also allein nach den anamnestischen Angaben und rechnet jene familiäre Erbhäufigkeit aus, wobei immer wieder berücksichtigt werden muß, daß die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bzw. die isolierte Gaumenspalte als eine diskriminierende Erbkrankheit ebenso wie der Klumpfuß heute noch angesehen und häufig verschwiegen werden. Es darf daher keineswegs verwundern, wenn bestimmte Angaben unterlassen werden, insbesondere von jenen Generationen, die die sogenannten "Nürnberger Gesetze" noch erlebt haben.

Ganz anders stellt sich jedoch eine Familienuntersuchung, wie sie hier durchgeführt wurde, heraus.

Man weiß von vornherein, daß es sich um Familien handelt, in denen bereits Spaltbildungen vorgekommen sind. Sie sind also in jedem Falle spaltpositiv und bei entsprechender Mitarbeit der Eltern stellen sich nun Tatsachen heraus, die man vorher mindestens im klinischen Sinne nicht vermutet hat. SANDERS (1933) (58) hat in Holland erstmalig solche exakten Untersuchungen durchgeführt. Er kam mit der Prozentzahl von 44,5% auf eine für den Kliniker schwindelnde Höhe. Auch SCHRÖDER (1935) (60), der 2,7% errechnete und dessen Arbeiten ich im einzelnen studiert habe, kann man nicht den Vorwurf einer nationalsozialistischen Erbpropaganda machen, obwohl viele Zahlen aus der Zeit von 1933 bis 1945 häufig nur als Verschleierung bzw. als Beschönigung für die damals geltenden Erbtheorien gelten können. GERKE (1938) (25), der mit seinen 31% knapp über der kritischen Grenze von 30% liegt, hat neben den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten noch andere Mißbildungen hinzugezählt, doch hat er sich nicht die Mühe gemacht, im einzelnen die Kinderzahl, der von ihm untersuchten auszuzählen und anhand dieser exakten Zahlen eine Erbprognose zu stellen.

U.E. kann man nur anhand der von Spaltträgern geborenen Kinder und denjenigen, die eine Spaltmanifestation aufweisen, eine Auskunft über die wirkliche Erblichkeit erreichen.

GRÄSBECK und VIST (1967) (26) haben u.E. erstmalig solche exakten Angaben veröffentlicht: Von 117 ihrer Probanden, die geheiratet hatten, wurden 309 Kinder geboren. Von diesen 309 Kindern waren 37 (11,9%) - 23 Knaben und 15 Mädchen - wie der Elternteil von

einer Spaltbildung befallen. Wenngleich wir nur 53 Familien in der F_1 - Generation eruieren konnten, die insgesamt 115 Kinder zur Welt brachten, so ist doch die Zahl der Spaltbildungen in unseren Erhebungen wesentlich höher, sie liegt mit 52 Fällen bei 45,25%.

Wodurch solche unterschiedlichen Ergebnisse zustandekommen, ist bis zum heutigen Tage nicht vollständig geklärt. Doch spielen sicher geographische und ethnologische Unterschiede eine große Rolle. So wissen wir von IVY (1968) (38), daß aufgrund der ethnologischen Eugenik bei den Negern wesentlich seltener Spaltbildungen auftreten als bei der kaukasischen Rasse. Wir wissen auch, wie unterschiedlich das Manifestationsvermögen dieser Spaltform in verschiedenen Ländern sein kann. So zeigen die bekanntesten großen Statistiken folgende Verteilung der Lippen, der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und der isolierten Gaumenspalten (siehe Tabelle 16). Hieraus ersieht man, daß in Deutschland die Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten an erster Stelle liegen. Auch in Amerika finden wir Ähnliches. Dagegen nehmen in Japan die Lippenspalten die führende Position ein. In Finnland (SOIVIO) (1957) (66) liegen dagegen die Gaumenspalten mit 50,9% an absoluter Spitze, so daß auch hier die Geschlechtsverteilung, die allgemeinen 60 : 40 ist, vollkommen abweicht.

Sicher ist jedoch, daß aufgrund unserer Familien-erhebungen die Erbllichkeit bei beiden Krankheitsbildern, bei der Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte und bei den isolierten Gaumenspalten eine große Rolle spielt. Wir schließen uns hinsichtlich des Erbganges dem multifaktoriell-genetischen System

Tabelle 16

Allgemeine Verteilung des Krankengutes an Spaltträgern

Diagnose	FOGH-ANDERSEN	SOIVIO	FUJINO	IVY	KOBERG	GABKA
Lippenspalten	55,4 %	15,2 %	45,9 %	26 %	26,0 %	18,9 %
Gaumenspalten	25,5 %	50,9 %	16,1 %	28 %	21,5 %	30,6 %
Lippen-Kiefer- Gaumenspalten	41,5 %	55,9 %	40,0 %	46 %	52,5 %	50,5 %
Fallzahl	500	5645	2828	1595	3215	5157
=====						

an und möchten aus diesem Grunde noch einmal dieses mit den Worten von JÖRGENSEN (1969) (39) zitieren: "In einem multifaktoriellen genetischen System wirken sowohl genetische Faktoren (Polygenie) als auch Umweltfaktoren (Exogenie) in komplizierter, qualitativ stark wechselnder Weise bei der Merkmals- bzw. Krankheitsentstehung. (Genarrangement). Die peristatischen Faktoren heben als Krankheitsrealisatoren - bildlich gesprochen - die Anlage gewissermaßen über eine Schwelle in das Terrain ihrer spezifischen Wirksamkeit. Diese Schwelle kann zwar eng begrenzt sein; meistens wird aber ein breiterer Schwellenbereich vorliegen, so daß das Überschreiten der Schwelle auch schon von geringen Umwelteinflüssen abhängen kann. Die Schwelle muß zudem nicht immer im gleichen Niveau liegen; sie kann sich mit der Stärke und Komplexität der Umwelteinflüsse wandeln - jedenfalls weisen Manifestationsdifferenzen bei eineiigen Zwillingen darauf hin. Da anzunehmen ist, daß auch die jeweilige Anzahl der in einem multifaktoriellen System zusammenwirkenden Gene, wenngleich in Grenze, schwankt, kann man sich vorstellen, daß exogene und genetische Faktoren eine Art Funktionseinheit bei der Merkmalsausprägung von Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten bilden. Man spricht von einem multifaktoriellen System mit additiver Polygenie und Schwellenwerteffekt. Als Krankheitsrealisatoren kommen unzählige Einflüsse verschiedenster Art in Betracht, so vor allem Infektionen, Traumen, Strapazen, Witterungseinflüsse, Über- und Mangelernährung, Genußmittel und andere Gifte, Arzneimittel, unzureichende körperliche Bewegung und andere Zivilisationseinflüsse. Selbstverständlich können auch Alter, Geschlecht, hormonelle

Fehlregulierung, Schwangerschaft u.a. als Krankheitsrealisatoren das Wirksamwerden der genetischen Faktoren in Gang setzen und beeinflussen."

Multifaktorielle bedingte Leiden und Anomalien spielen eine große Rolle. Ein typisches Beispiel sind die hier abzuhandelnden Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten. Die Anschauungen über den speziellen Erbgang der Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten pendelten dabei zwischen der Annahme unregelmäßig, dominanter und rezessiver Vererbung BIRKENFELD (1926) (4) und SCHRÖDER (1939) (61). Das Für und Wider der Hypothesen soll hier nicht im einzelnen diskutiert werden. Es ist nämlich zu vermuten, daß für die große Mehrzahl der Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spaltbildungen weder die eine noch die andere Vorstellung den wirklichen Gegebenheiten gerecht wird. Nur gelegentlich folgt ein spezieller genetischer Typ einem monogenen Erbgang, insbesondere bei bestimmten Syndromen (Hererogenie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten). Für den häufigen ("normalen") Typ der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten sind indessen offensichtlich nicht nur erbliche, sondern auch Umwelteinflüsse von Bedeutung.

Ein wichtiger Hinweis für unsere Annahme ist die große Variabilität der Mißbildungsausprägung von den Mikrosymptomen bis hin zur schweren doppel-seitigen Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spaltbildung, die sich innerhalb auch derselben Familie zeigen kann (GABKA (1962) (22), JÖRGENSEN (1969) (39). Monogene Erbkrankheiten zeigen gegenüber polygenen Leiden

im allgemeinen eine viel geringere Merkmalsvariabilität. Während bei diesen die Merkmalsausprägung der eingipfeligen GAUSSschen Verteilung entspricht, sind monogene Krankheiten durch bimodale oder gar trimodale Verteilung charakterisiert.

Für das multifaktorielle System des Erbganges bei der Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte und den isolierten Gaumenspalten sprechen auch die Ergebnisse unserer Familienuntersuchungen. Wenn wir bedenken, daß bei der F_0 - Generation 53 Familien mit nur 15 Kindern bzw. in der F_2 - Generation 52 Familien mit 66 geborenen Kindern und erst in der F_3 - Generation nur 2 Familien mit 12 geborenen Kindern, wobei insbesondere diese zwei Familien eine Unzahl von Spaltträgern hervorgebracht haben, so ist die von Generation zu Generation steigende Erbllichkeit hier zwar bewiesen, sie ist m.l. jedoch aufgrund der unterschiedlichen Kinderzahlenverhältnisse ein Beweis für das multifaktorielle genetische System, da mit steigenden Generationen immer weniger Familien erfaßt werden können, was dafür spricht, daß gerade in diesen aufsteigenden Generationen wesentlich weniger Spaltbildungen vorliegen als in dieser Untersuchung angegeben sind. In diesem Zusammenhang wollen wir versuchen, diese zwar außerordentlich geringen Zahlen statistisch im einzelnen auszuwerten, so daß wir die Ergebnisse noch präziser interpretieren können.

10. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, einen Beitrag zur Erbllichkeit der Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten sowie der isolierten Gaumenspalten zu erbringen. Dabei wurde der Vergleich von klinischen Erhebungen mit genetischen Familienuntersuchungen in den Vordergrund gestellt.

1. Bei den klinischen Erhebungen wurden insgesamt 943 Probanden untersucht. Da Syndromfälle in diesem Zusammenhang keine Beachtung finden sollten, konnten wir von insgesamt 925 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gaumenspalten ausgehen. In dem Material fanden sich 647 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und 278 Gaumenspalten. Dies entspricht 69,95% Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und 30,05% isolierte Gaumenspalten des gesamten auswertbaren Spaltmaterials.

2. In dem Lippen-Kiefer-Gaumenspaltenkomplex, der 647 Fälle umfaßte, lagen in 63 Fällen unklare Angaben vor, so daß wir nur 584 Probanden auswerten konnten. Bei den 584 Fällen lag in 42 Fällen eine direkte Erbllichkeit und in 86 Fällen eine indirekte Erbllichkeit vor. Diese 128 hereditätsbezogenen Fälle machen einen Prozentsatz von 21,9 aus.

3. Die isolierten Gaumenspalten umfaßten insgesamt 278 Fälle. 27 machten keine exakten Angaben, so daß insgesamt nur 251 ausgewertet werden konnten. Hier lagen eine direkte und 20 indirekte Erbllichkeiten vor, so daß insgesamt 21 hereditäre Beziehungen vorlagen. Das entspricht einem Prozentsatz von 8,36. Nimmt man beide Krankheitsbilder zusammen, so sind 835 Fälle auszuwerten. Es lagen insgesamt 149 Ver-

erbungen vor. Hier kommt es zu einem Hundertsatz von 17,84.

4. In Ergänzung dieser klinischen Erhebungen wurden genetische Familienuntersuchungen an insgesamt 237 Familien durchgeführt. Da 110 Familien zu einer Behandlungsgruppe Prof.GABKAs gehören, die zur symptomatischen Prophylaxe herangezogen wurden, konnten wir im einzelnen zur Erarbeitung einer Erbprognose nur 127 Familien berücksichtigen. Von diesen 127 Familien wurden 321 Kinder geboren, von denen insgesamt 141 Kinder mit Spaltbildungen zur Welt kamen (43,92%).

5. Auch hier zeigt sich wieder der grundsätzliche Unterschied zwischen Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte und der isolierten Gaumenspalte. Während von den 321 Kindern 98 Fälle von Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten (30,52%) auftraten, wurden nur 40 Kinder mit einer isolierten Gaumenspalte (12,46%) geboren. Dazu sind noch drei Mikroformen zu zählen, die durch eine sogenannte intrauterin verheilte Lippenspalte auffielen (0,93%).

6. Zieht man von den 127 Familien noch jene 35 der F_0 - Generation ab, so steigert sich die Erblichkeit erheblich. In den Familien der F_1 bis F_4 - Generation wurden 199 Kinder geboren. Davon waren 65 mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (32,66%), 32 mit einer isolierten Gaumenspalte (16,08%) und ein Kind mit einer Mikroform (0,50%) befallen. Insgesamt macht das eine Erblichkeitsquote von 49,24 %.

7. Die spaltpositiven Mütter, die GABKA aufgrund ihrer Anamnese mit einer symptomatischen Prophylaxe behandelt hat, stammen aus 110 spaltpositiven Familien. In 158 Fällen konnte eine Behandlung zeitgemäß erfolgen. Trotz einer sorgfältig und zeitgemäß durchgeführten Therapie traten 2 Spaltbildungen - eine einseitige und eine doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte - auf (1,26%).

Zusammenfassend hat sich gezeigt, daß die klinische Erhebung, die bei der Zusammenfassung beider Krankheitsbilder, also Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte und der isolierten Gaumenspalten bei 17,84% liegt; ganz den Angaben entsprechen, die bisher aus vielen in- und ausländischen Kliniken veröffentlicht wurde. Von den Humangenetikern wissen wir, daß diese Angaben, also das reine anamnestische Aufzählen von Daten nicht zulässig ist, so daß wir noch Familienuntersuchungen diesen Zahlen gegenübergestellt haben. Dabei zeigte sich eine wesentlich höhere Erblichkeit, wobei von 127 spaltpositiven Familien 321 Kinder geboren wurden, von denen 141 mit einer Spaltbildung behaftet waren.

Zählt man die 110 Familien hinzu, bei denen GABKA seine symptomatische Prophylaxe zeitgerecht durchgeführt hat, können wir zu den bisher bekannten 321 Kindern 158 hinzuzählen, so daß wir auf eine Kinderzahl 479 kommen. Zu den bisher bekannten 141 Spaltbildungen müssen die zwei Gesichtspalten hinzugezählt werden, die unter der Prophylaxe nachweisbar wurden. So kann man bei einer Zahl von 237 untersuchten Familien von 479 Kindern ausgehen, von denen 143 Kinder eine Spalte aufwiesen (29,99%).

Obwohl diese Zusammenfassung nach GABKA nicht zulässig ist, da die sogenannte Prophylaxegruppe anderen Bedingungen unterworfen war, muß festgestellt werden, daß der Prozentsatz von 29,99% sich der 30%-Grenze erheblich nähert, so daß wir mit Sicherheit sagen können, daß die Erbprognose bei Familien mit Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten mindestens bei 30% liegen muß. Aufgrund unserer Untersuchungen und der eingehenden Befragung der Spaltträger bzw. der Eltern muß man wahrscheinlich - in Anlehnung an GABKA (1973) (23) eine Erbprognose um 40% annehmen. Es besteht also die Gefahr, daß jedes 2. oder 3. Kind einer spaltpositiven Familie erneut von Gesichtsschisis betroffen sein kann.

Literaturverzeichnis

1. Altemus, L.A.:
The incidence of cleft lip and palate
among North American negroes.
Cleft Palate J. 3, 357 (1966)
2. Axhausen, G.:
Zur Sterilisation der Spaltbildungen.
Dtsch. Zahnk. 5, 514 (1938)
3. Berndorfer, A.:
Beitrag zum Problem der intrauterinen
Regeneration der Lippen-Kiefer-Gaumen-
spalten.
Dtsch. Stomatologie 17, 161 (1967)
4. Birkenfeld, W.:
Erblichkeit der Hasenscharte und Gaumen-
spalte.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 141, 792 (1926)
5. Bohn, A.:
The course of the premaxillary and maxillary
vessels and nerves in cleft jaw. (Verlauf der
Gefäße und Nerven des Zwischenkiefers bei
Kieferspalt).
Acta odont.Scand. 21, 463 (1963)
6. Burian, F.:
Chirurgie der Lippen- und Gaumenspalten.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1963)

7. Casserdelli, H.:
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und ihre
Beziehungen zur Anzahl der Zähne und zum
Zwischenkiefer.
Med. Diss., Berlin (1962)
8. Davis, J.S.:
The incidence of congenital cleft of the
lip and palate.
Ann. Surg. 80, 363 (1924)
9. Davis, Warren B.:
Ann. Surg. 87-136 (1928)
10. Degenhardt, K.H., H.J.Grüter:
Durch Röntgenstrahlen indizierte Ent-
wicklungsstörungen bei Kaninchenembryonen.
Z.Naturforsch. Tübingen 14b, 753 (1959)
11. Dursy, F.:
Zur Entwicklungsgeschichte des Kopfes
des Menschen und der höheren Wirbeltiere.
H. Laupp, Tübingen(1869)
12. Ernst, F.:
Aktuelles zur Frage der Hasenscharten
und Gaumenspalten.
Med.Welt XX 2, 1061 (1937)
13. Filippi, B.:
Considerazioni sulla morfologia die schisi
palatine ottenute sperimentalmente nell'em-
brione die rattol.
Minderva otorionolaring. 7, 151 (1957)

14. Fleischmann, A.:
Neue Erfahrungen über Gesichtsspalten
bei Mensch und Tier.
Sitzungsbericht der phys. med.Soz.,
Erlangen 69, 31 (1937)
15. Fogh-Andersen, P.:
Inheritance of harelip and cleft palate.
Nyt. Nordisk Forlag. Buschk, Copenhagen
(1942)
16. Fogh-Andersen, P.:
Remarks on etiology of harelip and cleft
palate with special reference to heredity.
Transact. Internat. Society Plast.
Surg. I. Congr. Stockholm.
The Williams & Wilkins Co, Baltimore (1957)
17. Fraser, F.C., Dr. Warburton:
No association of emotional stress or
vitamin supplement during pregnancy to
cleft lip or palate in man.
Plast. reconstr. Surg. 53, 595 (1964)
18. Gabka, J.:
Beitrag zur Ätiologie der Lippen-Kiefer-
Gaumenspalten unter besonderer Berück-
sichtigung der Toxoplasmose.
Dtsch. Stomat. 3, 294 (1953)
19. Gabka, J.:
Zur Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumen-
spalten.
Fortschr. Kiefer-Gesichts-Chir. 1, 9 (1955)

20. Gabka, J.:
Tierexperimenteller Beitrag zur Frage
der Entstehung primärer Mißbildungen durch
die Toxoplasmose.
Zbl. allg.Path. 96, 135 (1957)
21. Gabka, J.:
Aetiology and statistics of harelip and
clef palate.
Transact. Int. Soc. Plast.Surg.
2 Congr.Livingstone, London (1960)
22. Gabka, J.:
Hasenscharten und Wolfsrachen.
Walter de Gruyter &Co., Berlin (1962)
23. Gabka, J.:
Versorgung von Spaltbildungen des Ge-
sichts, Band 2 1, 252 (1973)
Walter de Gruyter, Berlin
24. Gabka, J. u. G. Jörgensen:
Erfahrungen in der Prophylaxe von Lippen-
Kiefer-Gaumenspalten unter besonderer Be-
rücksichtigung genetischer Gesichtspunkte.
20. Jahrestagung - Deutsche Gesellschaft f.
Kiefer- u. Gesichtschirurgie, Hamburg
14.-16.5.70
Fortschr. Kiefer-Gesichtschir. Bd.16
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1973)
25. Gerke, H.:
Lippen-Kiefer-Gaumenspalt-Träger und Bluts-
verwandtschaft usw.
Ziel und Weg (1938) Nr. 23.

26. Gräsbeck, R. u. G.K. Vist.:
Angeborene Mißbildungen - Entstehung und
Folgen.
Münch. med.Wschr. 109, 1929 (1967)
27. Grebe, H.:
Alter der Mutter und kindliche Mißbildung
Med. Klinik 48, 297 (1953)
28. Gregg, N.M.:
Congenital cataract following German
measles in the mother.
Transact. Ophth. Soc.Australia 3, 35 (1941)
29. Grünberg, K.:
Die Mißbildungen des Kopfes, in:
SCHWALBE, Morphologie der Mißbildungen.
G. Fischer, Jena (1909)
30. Gylling, U.u. A.J. Soivio:
Pharyngoplasties: In the light of the
follow-up of 106 operated patients.
Transact. 3, Int. Congr.Plast.Surg.
Excerpta Medica, Amsterdam (1964)
31. Haym, J.:
Über die Häufigkeit der Lippen- und Gaumen-
spalten.
Zahnärztl. Rdsch. 59, 360 (1950)

32. Held, L.:

Zur Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumen-
spalten unter besonderer Berücksichtigung
der Geburtenfolge und des mütterlichen
Alters.

Med. Diss., Berlin (1959)

33. Heuser, H.:

Klinik der Zahn-, Mund- und Kieferkrank-
heiten.

Hüthig Verlag, Heidelberg (1971)

34. His, W.:

Beobachtungen zur Geschichte der Nasen-
und Gaumenbildung beim menschlichen Embryo.

35. Hochstetter, F.:

Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des
menschlichen Gaumens.

Gegenbaurs morph. Jb. 77, 179 (1936)

36. Hoepke, H. u. Maurer H.:

Über die Bildung von Hasenscharten.

(Eine Erwiderung an FLEISCHMANN und VEAU).

Z.Anat. u. Entw. Gesch. 108, 768 (1938)

37. Ingalls, Th.H. , Taube, I.E. and M.A.Klingberg

Clef lip and cleft palate Empidemiologic
consideration.

Plast. Reconstr. Surg. 34, 1-10 (1964)

38. Ivy, R.H.:
Congenital deformities recorded on
birth certificates in Pennsylvania, 1961-
1965: With special reference to racial
influence on incidence. (Angeborene Defor-
mitäten, von denen auf Geburtsurkunden
1961-1965 in Pennsylvania berichtet wird,
mit besonderer Beachtung der rassischen
Beeinflussung der Vorkommen).
Plast. & Reconstr. Surg. 41, 50 (1968)
39. Joergensen, G.:
Ätiologie der Lippen-, Kiefer- und Gaumen-
spalte.
Medizin. Zeitschrift 10, 293-298 (1969)
40. Jörgensen, G. und J. Gabka:
Zwillingsuntersuchung bei Lippen-Kiefer-
Gaumenspalten.
Med. Monatsschr. 25, 447 (1971)
41. Jörgensen, G. und H.J. Freund:
Genetische Untersuchungen beim Pierre-
Robin-Syndrom 1974
42. Meckel, J.F.:
Handbuch der pathologischen Anatomie 1808
43. Millard, D.R. und K.A. McNeill:
The incidence for cleft lip and palate in
Jamaica.
Cleft Palate J. 2, 384 (1965)
44. Moller, P.:
Cleft lip and cleft palate in Iceland.
Arch. oral, Biol. 10, 407 (1965)

45. Murray, R.W.:
Geographical distribution of harelip
and clef palate Lancet. I. 1423 (1904)
46. Nachtsheim, H.C.:
Die Bedeutung genetischer Faktoren für die
Entstehung von Mißbildungen und Mißbildungs-
krankheiten.
Verl.Dtsch.Ges. innere Med. 33, 64 (1958/59)
47. Penrose, L.S.:
Outline of Human Genetics.
W.Heinmann Ltd. New York (1959)
48. Peter, K.:
Neue Anschauungen von der formalen Genese
der Gesichtsspalten.
Kinderärztl. Praxis 4, 335 (1913)
49. Peters, W. und M. Strassburg:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Er-
zeugung von Gaumenspalten.
Dtsch. zahnärztl. Zschr. 23, 278 (1968)
50. Pfeifer, G:
Die Entwicklungsgeschichte für Lippen-
Kiefer-Gaumenspalten als Leitspur für die
Behandlung.
Mschr.Kinderhk. 114, 244 (1966)
51. Pfeifer, G.:
Angeborene Fehlbildungen des Gesichtes,
der Kiefer und der Mundhöhle. In:
Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. IX
hrsg. von H. Opitz u. F.Schmid
Springer, Berlin S.347- 400 (1968)

52. Ritter, W.:
Craniofaciale Dysplasie und Störungen
der Zahnentwicklung. Experimentelle
u. vergleichende Untersuchung.
Fischer. Stuttgart (1968)
53. Robertson, E.L.S.:
Racial incidence of cleft lip and palate
in Trinidad.
(Washington. D.C.. 13-18 X. 1963)
Trans. 3. Int. Congr. Plast. Surg. 300
(1964)
54. Rosenthal, W.:
Zur Frage der Gaumenplastik.
Zbl. Chir. 51, 1621 (1924)
55. Rosenthal, W.:
Zum Problem der fetalen Gaumens- und
Kieferspaltbildungen.
Österr. Zschr. Stomat. 52, 405 (1955)
56. Rübsaamen, H.:
Zur formalen und kausalen Genese der Miß-
bildungen des Kopfes.
Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir. 4, 4 (1958)
57. Salzer, H.:
Ein Fall von Unterlippen-Kiefer-Zungen-
spalte.
Zschr. f. Heilkd. 23, 282 (1902)

58. Sanders. J.:
Die Erbllichkeit von Hasenscharte und
Gaumenspalte.
Tiidschr. Tandheelk. (holl). 6. 439 (1934)
59. Schorr,
Über Wolfrachen vom Standpunkt der
Emergologie und path. Anatomie.
Arch. f. path. Anatomie 16, 197 (1947)
60. Schröder, C.H.:
Untersuchungen über die Vererbung der
Hasenscharte und Gaumenspalte mit be-
sonderer Berücksichtigung des Erbgangs.
Arch. klin. Chir. 182, 299 (1935)
61. Schröder, C.H.:
Erbliche Beziehungen der Hasenscharte
und Gaumenspalte zu anderen körperlichen
Mißbildungen, insbesondere zu Wirbelsäulen-
mißbildungen.
Bruns Beiträge z.Kl.Chir. 169, 402 (1939)
62. Schröder, C.H.:
Eineiige Zwillinge mit Hasenscharte und
Gaumenspalte.
Zbl. Chir. 66, 2299 (1939)
63. Schulze, Chr.:
Anomalien, Mißbildungen und Krankheiten
der Zähne, des Mundes und des Kiefers, in:
P.E.BECKER, Humangenetik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)

64. Schwalbe, E.:
Die Morphologie der Mißbildungen der
Menschen und der Tiere.
Jena (1906)
65. Schweckendiek, W.:
Spaltbildung des Gesichts und des
Kiefers.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)
66. Soivio, A.I.:
The Treatment of harelips and Cleft
Palates in Finland: The National Orga-
nization for their Care. Transact.
Internat. Society Plast. Surg. I.Congr.
Stockholm.
The Silliams & Wilins Co., Baltimore (1957)
67. Stellmach, R. und Schettler:
Betrachtungen zum Robin-Syndrom und ke-
phalometrische Untersuchungen bei 12 Be-
handlungsfällen.
Dtsch. Zahn-, Mund-Kiederhk. 49, 137 (1967)
68. Stobwasser:
Dtsch.Z.Chir. 19, 11 (1884)
69. Strean, L.P. and Peer, L.A.:
Stress as an etiologic factor in the
development of cleft palate. Plast.
Reconstr. Surg. 18, 1-8 (1956)
70. Ströer, W.F.H.:
Über die Hasenscharte eines menschlichen
Embryo von 18 mm.
Zschr. Anat. u. Entw. gesch. 109, 339 (1939)

71. Tiedemann, G.:
Erstgeburt, mütterliches Alter und sonstige
Umwelteinflüsse bei der Entstehung der erb-
lichen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte.
Zschr. mensch. Vererb. u. Konstit. -
Lehre 29, 231 (1949)
72. Töndury, G.:
Über die Genese der Lippen-Kiefer-Gaumen-
spalten.
Fortschr. Kiefer-Gesichts-Chir. 1, 1, (1955)
73. Töndury, G.:
Zur Entwicklung des menschlichen Gesichts-
Ein Beitrag zur Genese der Lippen-, Kiefer-
und Gaumenspalten.
Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferhk. 35, 156
(1961)
74. Trauner, R.:
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin -
Wien (1973)
75. Tretsven, V.E.:
Impressions concerning clefts in Montana
Indians of the plast.
Cleft Palate J. 2, 229 (1965)
76. Uebermuth, H.:
Über die erbbiologische Bewertung der Lippen-
Gaumenspalte.
Arch.klin.Chir. 193, 224 (1938)

77. Veau, V.:

Die beginnende Entstehung der Hasenscharte.
Presse Med. vom 10.4.1935 u. Ann. d'Anat.
path. (1935)

78. Veau, V.:

Hasenscharten menschlicher Keimlinge auf
der Stufe 21-23 mm S.St.L.
Zschr. Anat. u. Entw. gesch. 108, 459 (1938)

79. Warkony, J., und E. Schraffenberger:

Congenital malformations induced in rats
by roentgen rays.
Amer.J.Roentgenol. 4, 455 (1947)

80. Wassmund, M.:

Lehrbuch der praktischen Chirurgie des
Mundes und der Kiefer.
Leipzig (1935)

Besonders herzlichen Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr.Dr.GABKA für die Überlassung des Dissertationsthemas, der Übernahme des Referates und seiner hilfreichen Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr.FUCHS für seine freundliche Beratung bei den statistischen Berechnungen.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Vor- und Zuname
Anschrift:
geb. am:
Geburtsort:
Eltern:

Beruf des Vaters:
Familienstand:
Staatsangehörigkeit

Wolf-Ulrich KLOTZ
Kaiserstr. 12, Berlin 20
16. April 1947
Rostock
Gerhard Klotz und Frau
Frau Elise, geb. Donecker
Apotheker
ledig
deutsch

Schulbildung

1953 - 1956
1956

1957 - 1963
1963 - 1966

1966 - 1968

Ausbildungsstätten

Grundschule 29 Berlin-Karlshorst
Matthias Claudius Gymnasium
Hamburg-Wandsbeck
Gauß-Gymnasium in Worms
Ausbildung zum Matrosen der
deutschen Handelsmarine beim
Norddeutschen Lloyd in Bremen
Humboldt-Schule in Wiesbaden

Berufsausbildung

1968 - 1969

1969 - 1974

Apothekerpraktikant in der
Ulm-Apotheke in Gimsheim /Worms
(Pharm. Vorexamen)
Studium der Medizin und Zahn-
medizin in Mainz
Staatsexamen: Zahnmedizin
November 1974

Bisherige zahnärztliche Tätigkeiten seit:

1975

3-jährige Assistentenzeit in
der Kieferchirurgischen Abteilung
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses
in Berlin

Zahnarztvertretungen in einer
Berliner Zahnarztpraxisgemeinschaft

Assistententätigkeit in der
Kieferchirurgischen Abteilung der
Schlosspark-Klinik in Berlin

Oktober 1978

Zahnarztpraxisgründung in Berlin

